

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



**CONTRIBUTO PARA NORMALIZAÇÃO DA ACTIVIDADE REGULAMENTAR NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA:**

PROPOSTA DE NORMA PARA SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE E SUA APLICABILIDADE

Madalena Maria Casanova Santos

Mestrado em Avaliação e Regulação do Medicamento e Produtos de Saúde

Dissertação de mestrado orientada pelo Professor Doutor Rogério Paulo Pinto de Sá Gaspar

Lisboa, 2010

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Rogério Paulo Pinto de Sá Gaspar, meu orientador, agradeço toda a dedicação, ensinamentos e disponibilidade, que possibilitaram a realização desta dissertação.

Agradeço igualmente às instituições (Ordem dos Farmacêuticos e APREFAR) e aos profissionais que se disponibilizaram para enviar / responder ao inquérito.

Gostaria também de agradecer à empresa onde actualmente desempenho funções a possibilidade de gestão do meu tempo e muito especialmente ao Dr. Miguel Pais de Ramos e Paula Madeira.

Ao António Silva, agradeço o apoio no tratamento estatístico dos dados do inquérito.

A todos os familiares e amigos, agradeço o incentivo e apoio para levar a cabo este projecto, em especial à Margarida Candeias, Cláudia Furtado e Joana Adriano.

Ao Rui agradeço todo o incentivo, apoio, compreensão e companheirismo.

RESUMO

O quadro legislativo e regulamentar na área do medicamento tem sofrido uma evolução acelerada e uma crescente complexidade num contexto de harmonização e globalização, surgindo, na indústria farmacêutica, a necessidade de adoptar sistemas de gestão da qualidade flexíveis, capazes de enquadrar procedimentos em permanente mudança.

É neste âmbito, que surgiu esta dissertação de mestrado, onde se pretende propor um corpo de princípios e requisitos capazes de constituir uma proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares que enquadre procedimentos em permanente mudança, de acordo com o princípio da melhoria contínua dos sistemas de gestão da qualidade, descrito nas Normas ISO 9001 e ISO 9004.

A elaboração da proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares incorporou princípios e requisitos da legislação e regulamentação aplicáveis às actividades de regulação e avaliação do medicamento e princípios e requisitos dos sistemas de gestão da qualidade modernos.

A conjugação dos princípios e requisitos dos sistemas de gestão da qualidade modernos, como a abordagem por processos, satisfação do cliente e parceiros, auditorias, acções correctivas e preventivas e melhoria contínua, aliados a uma abordagem baseada na ciência e na gestão de risco, devem permitir suportar as constantes alterações no ambiente regulamentar do medicamento e melhorar a consistência e integração das actividades de regulação e avaliação ao longo do ciclo do medicamento.

A proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares apresentada foi sujeita a uma “validação” qualitativa realizada através de um questionário, junto de profissionais que trabalham na área das actividades de regulação e avaliação do medicamento. A opinião dos profissionais que responderam ao questionário permitiu “validar”, na sua totalidade, a Norma de Boas Práticas Regulamentares.

Em termos futuros a Norma de Boas Práticas Regulamentares servirá como referencial para a implementação de sistemas de gestão da qualidade que enquadrem as Boas Práticas Regulamentares. Esta Norma foi concebida de forma a ser compatível com outros referenciais aplicáveis à área da qualidade e às áreas das actividades de regulação e avaliação do medicamento.

Palavras-chave: sistema de gestão da qualidade, Boas Práticas Regulamentares, actividades de regulação e avaliação, qualidade; medicamento.

ABSTRACT

The legislative and regulatory framework in the area of medicines has been suffering a rather accelerated evolution and an increasing complexity within a context of harmonization and globalization, which led the pharmaceutical industry to adopt flexible Quality Management Systems, able to include procedures which are changing over time.

This master dissertation came up within this scope, aiming to propose a set of principles which will constitute a proposal for a Good Regulatory Practices including procedures which are changing over time, according to the continuous process improvement of the quality management systems, described in ISO-9001 and ISO-9004 standards.

The elaboration of the Good Regulatory Practices's proposal involved legislation and regulatory principles and requirements which are applicable to the regulatory and evaluation of medicinal products activities as well as principles and requirements of modern quality management systems.

A conjunction of the principles and requirements of modern quality management systems, such as the processes approach, customer and partner's satisfaction, audits, corrective and preventive actions and continuous improvement, together with a science based approach, should enable the facing of constant changes in the regulatory medicine's environment and the improvement of the consistence and integration of the regulatory and assessment activities during the product life cycle.

The present Good Regulatory Practices's proposal has been subject to qualitative "validation" performed through a questionnaire, near professionals working in the area of regulation and evaluation of medicines. The opinions of the professionals who answered to the questionnaire have contributed for the fully "validation" of the Good Regulatory Practices.

In future terms, the Good Regulatory Practices will be a referential for the implementation of quality management systems which include Good Regulatory Practices. These Practices has been conceived so that it will be compatible with other applicable referential in the areas of quality and regulation and evaluation of medicines.

Keywords: quality management system, Good Regulatory Practices, regulatory and evaluation activities, quality, medicines.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	II
ABSTRACT	III
ÍNDICE GERAL	IV
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XII
INTRODUÇÃO	1
1.1. ENQUADRAMENTO.....	1
1.2. IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA BASE	2
1.3. OBJECTIVOS DO PROJECTO	2
1.4. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO.....	3
CAPÍTULO I • CONTRIBUTO PARA A NORMALIZAÇÃO DA ACTIVIDADE REGULAMENTAR NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	4
1. ENQUADRAMENTO CONCEPTUAL DOS SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE	5
1.1. EVOLUÇÃO HISTÓRICA DOS SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE	5
1.2. DEFINIÇÃO DE QUALIDADE	8
1.3. AS NORMAS ISO 9000, 9001 E 9004.....	9
1.3.1. <i>Abordagem por Processos</i>	14
1.3.2. <i>Requisitos da Norma ISO 9001:2008</i>	19
1.4. PRINCÍPIOS DE GESTÃO DA QUALIDADE	23
2. EVOLUÇÃO DO QUADRO DE REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO	28
2.1. SISTEMA EUROPEU	28
2.2. SISTEMA NORTE AMERICANO	33
3. ACTIVIDADES DE REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO.....	37
3.1. ACTIVIDADES DE REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO	37
3.2. INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO	37
3.3. ENSAIOS CLÍNICOS	39
3.4. AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E ALTERAÇÕES	42
3.5. FARMACOECONOMIA.....	44
3.6. FABRICO	45
3.7. DISTRIBUIÇÃO GROSSISTA	47
3.8. A PRESCRIÇÃO E DISPENSA DE MEDICAMENTOS	48
3.9. FARMACOVIGILÂNCIA	49
3.10. ENTIDADES REGULADORAS.....	52
3.11. PRINCÍPIOS GERAIS DAS ACTIVIDADES DE REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO	54
4. CORRELAÇÃO ENTRE A EVOLUÇÃO DO QUADRO DE REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO E A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DOS SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE	57
5. SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE E ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS NO SECTOR DO MEDICAMENTO	59
5.1. BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO.....	59
5.2. BOAS PRÁTICAS DE CLÍNICAS	63
5.3. BOAS PRÁTICAS DE FABRICO	65
5.4. BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO GROSSISTA	72

5.5.	BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES.....	76
6.	SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE E AUTORIDADES REGULAMENTARES / REGULADORAS	78
6.1.	SISTEMA DE QUALIDADE PARA INSPECTORADOS NO ÂMBITO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICO.....	78
6.2.	SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE DA AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO.....	82
6.3.	SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE DA <i>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</i>	84
7.	TENDÊNCIAS ACTUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS: Q8 & Q9 & Q10 & Q11	87
8.	CONCLUSÃO DO CAPÍTULO I	90
	CAPÍTULO II • METODOLOGIA	93
	CAPÍTULO III • PROPOSTA DE NORMA PARA SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE E SUA APLICABILIDADE.....	101
1.	INTRODUÇÃO	102
1.1.	ABORDAGEM POR PROCESSOS.....	103
1.2.	ABORDAGEM BASEADA NA CIÊNCIA.....	104
1.3.	GESTÃO DE RISCO EM QUALIDADE	104
2.	OBJECTIVO.....	105
3.	ÂMBITO.....	105
4.	MODELO DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE	106
4.1.	ORGANIZAÇÃO DO MODELO DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE	107
4.2.	DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE	107
4.3.	DOCUMENTAÇÃO DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE.....	108
4.3.1.	<i>Manual do Sistema de Gestão da Qualidade</i>	109
4.3.2.	<i>Controlo dos Documentos do Sistema de Gestão da Qualidade</i>	109
4.3.3.	<i>Controlo dos Registos</i>	110
5.	RESPONSABILIDADE DA GESTÃO.....	110
5.1.	COMPROMETIMENTO DA GESTÃO DE TOPO	110
5.2.	FOCALIZAÇÃO NO CLIENTE E PARCEIRO.....	111
5.3.	POLÍTICA DA QUALIDADE.....	111
5.4.	PLANEAMENTO DA QUALIDADE.....	111
5.5.	RESPONSABILIDADE, AUTORIDADE E COMUNICAÇÃO	112
5.6.	COMUNICAÇÃO (INTERNA E EXTERNA) E GESTÃO DA INFORMAÇÃO	112
5.7.	REVISÃO PELA GESTÃO	112
5.7.1.	<i>Entrada para Revisão</i>	113
5.7.2.	<i>Saída da Revisão</i>	113
6.	GESTÃO DE RECURSOS	113
6.1.	PROVISÃO DE RECURSOS	113
6.2.	RECURSOS HUMANOS.....	114
6.2.1.	<i>Competência, Consciencialização e Formação</i>	114
6.3.	INFRAESTRUTURA.....	115
6.4.	AMBIENTE DE TRABALHO	115
7.	REALIZAÇÃO DOS PROCESSOS REGULAMENTARES	116
7.1.	PLANEAMENTO DA REALIZAÇÃO DOS PROCESSOS REGULAMENTARES	116
7.2.	PROCESSOS RELACIONADOS COM OS CLIENTES (INTERNOS E EXTERNOS) E PARCEIROS.....	117
7.3.	CONTRATOS COM PARCEIROS / FORNECEDORES	117
7.4.	ENSAIOS CLÍNICOS	118
7.4.1.	<i>Concepção e Desenvolvimento do Ensaio Clínico</i>	118
7.4.2.	<i>Início do Ensaio Clínico</i>	118

7.4.3.	<i>Notificação / Alteração do Ensaio Clínico</i>	119
7.4.4.	<i>Fim de Ensaio Clínico</i>	119
7.5.	PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO	119
7.5.1.	<i>Tipo de Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado</i>	120
7.5.2.	<i>Submissão / Instrução do pedido de Autorização de Introdução do Mercado</i>	120
7.5.3.	<i>Documentação do Pedido de Autorização de Introdução do Mercado</i>	120
7.6.	MANUTENÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO	121
7.6.1.	<i>Alterações aos termos da Autorização de Introdução do Mercado</i>	121
7.6.2.	<i>Renovação de Autorização de Introdução do Mercado</i>	122
7.7.	FARMACOVIGILÂNCIA	122
7.7.1.	<i>Notificações de Reações / Acontecimentos Adversos e Situações Especiais</i>	123
7.7.2.	<i>Relatórios Periódicos de Segurança</i>	123
7.7.3.	<i>Gestão de Risco em Farmacovigilância</i>	123
7.8.	GESTÃO DO PEDIDOS DE INFORMAÇÃO	124
7.9.	ARTICULAÇÃO COM OUTROS PROCESSOS REGULAMENTARES DO CICLO DO MEDICAMENTO	124
7.10.	ARQUIVO	124
7.10.1.	<i>Sistema de Arquivo</i>	125
7.11.	PROPRIEDADE DOS PARCEIROS E CLIENTES	125
8.	MEDIÇÃO, ANÁLISE E MELHORIA	126
8.1.	MONITORIZAÇÃO E MEDIÇÃO	126
8.1.1.	<i>Satisfação dos Clientes e dos Parceiros</i>	126
8.1.2.	<i>Auditoria Interna</i>	126
8.1.3.	<i>Monitorização e Medição dos Processos</i>	127
8.2.	CONTROLO DO PRODUTO NÃO CONFORME DOS PROCESSOS REGULAMENTARES	128
8.3.	ANÁLISE DE DADOS	129
8.4.	MELHORIA	129
8.4.1.	<i>Melhoria Contínua e Inovação</i>	129
8.4.2.	<i>Acções Correctivas e Preventivas</i>	129
9.	GLOSSÁRIO	130
10.	ANEXOS	132
10.1.	REPRESENTAÇÃO DO MODELO DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE	132
	CAPÍTULO IV • CONCLUSÃO DA PROPOSTA DE NORMA	133
1.	“VALIDAÇÃO” DA NORMA	134
2.	MÉTODO	134
2.1.	POPULAÇÃO	134
2.2.	AMOSTRA	134
2.3.	RECOLHA DE DADOS	135
2.4.	INSTRUMENTO DE RECOLHA DE DADOS	135
2.4.1.	<i>Estrutura do Questionário</i>	135
2.4.2.	<i>Aplicação do Questionário</i>	137
2.4.3.	<i>Pré - Teste do Questionário</i>	137
2.5.	ANÁLISE DE DADOS	138
3.	APRESENTAÇÃO / DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	138
3.1.	TAXA DE RESPOSTA	138
3.2.	DADOS DE CARACTERIZAÇÃO	139
3.2.1.	<i>Área de Trabalho</i>	139
3.2.2.	<i>Local de Trabalho</i>	141
3.2.3.	<i>Relação entre o Local de Trabalho e a Área de Trabalho</i>	142
3.3.	BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES – GERAL	143
3.3.1.	<i>Importância da Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares</i>	143

3.3.2.	<i>Contribuição de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares para Assegurar um Elevado Nível de Protecção da Saúde Pública</i>	144
3.3.3.	<i>Relação entre a Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares e a Contribuição para a Protecção da Saúde Pública</i>	146
3.4.	ÂMBITO DE UMA NORMA DE BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES	147
3.4.1.	<i>Relação entre o Âmbito da Norma e a Importância da Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares</i>	149
3.4.2.	<i>Relação entre o Âmbito da Norma e a Área de Trabalho</i>	151
3.5.	INTEGRAÇÃO DOS REQUISITOS DE UM SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE NUMA NORMA DE BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES	151
3.5.1.	<i>Relação entre a Integração dos Requisitos de um Sistema de Gestão da Qualidade e a Importância da Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares</i>	153
3.6.	REQUISITOS DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE	154
3.7.	REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO	156
3.7.1.	<i>Aspectos Gerais das Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento</i>	157
3.7.2.	<i>Aspectos Específicos das Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento</i>	158
3.7.3.	<i>Gestão da Informação do Medicamento</i>	159
3.7.4.	<i>Relação entre as Actividades a Incluir no Âmbito da Norma e os Aspectos Gerais</i>	160
3.7.5.	<i>Relação entre as Actividades a Incluir no Âmbito da Norma e os Aspectos Específicos</i>	161
3.7.6.	<i>Relação entre as Actividades a Incluir no Âmbito da Norma e a Gestão da Informação do Medicamento</i> 167	
3.8.	MEDIÇÃO, ANÁLISE E MELHORIA	168
3.8.1.	<i>Relação entre os Requisitos de Medição, Análise e Melhoria e as Actividades a Incluir no Âmbito da Norma</i> 169	
3.8.2.	<i>Relação entre os Requisitos de Medição, Análise e Melhoria e os Requisitos do Sistema de Gestão da Qualidade</i>	170
3.9.	COMENTÁRIOS – TIPO MAIS RELEVANTES	171
4.	CONCLUSÃO DA “VALIDAÇÃO” DA NORMA	172
	CAPÍTULO V • PERSPECTIVAS DE FUTURO	175
	BIBLIOGRAFIA	178
	BIBLIOGRAFIA DO CAPÍTULO III • NORMA DE BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES.....	179
	BIBLIOGRAFIA • RESTANTES CAPÍTULOS.....	183
	ANEXO 1 • QUESTIONÁRIO	
	ANEXO 2 • CURRICULUM VITAE	
	ANEXO 3 - 8 • TRATAMENTO ESTATÍSTICO DE RESULTADO	

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Representação da hierarquia da qualidade.....	7
Tabela 2 - Visão geral das Normas da família ISO 9000	13
Tabela 3 - Visão geral dos principais envolvidos nas actividades de farmacovigilância a nível europeu	51
Tabela 4 – Resumo dos princípios das Boas Práticas de Laboratório	60
Tabela 5 - Resumo dos princípios e directrizes das Boas Práticas Clínicas	64
Tabela 6 - Anexos do Guia de Boas Práticas de Fabrico	68
Tabela 7 - Princípios das Boas Práticas de Fabrico	69
Tabela 8 - Requisitos das Boas Práticas de Distribuição	73
Tabela 9 - Actividades do Guia de Boas Práticas Regulamentares	77
Tabela 10 - Requisitos dos sistemas da qualidade dos Inspectorados Farmacêuticos	79
Tabela 11 - Correspondência entre as cláusulas do sistema de gestão da qualidade da Agência Europeia do Medicamento e da Norma ISO 9001:2008	84
Tabela 12 - Correspondência entre as cláusulas do sistema de gestão da qualidade da <i>Food and Drug Administration</i> e da Norma ISO 9001:2008	86
Tabela 13 - Inclusão de actividades de regulação e avaliação do medicamento em função da importância atribuída à existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares	150
Tabela 14 - Relação entre a inclusão das actividades de regulação e avaliação do medicamento e a média da importância atribuída aos seus aspectos gerais	161
Tabela 15 - Relação entre as actividades de avaliação e regulação do medicamento e os requisitos de medição, análise e melhoria.....	170

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Processo genérico	14
Figura 2 - Modelo de um sistema de gestão da qualidade baseado em processos	17
Figura 3 - Ciclo <i>Plan-Do-Check-Act</i>	18
Figura 4 - Estrutura da Norma ISO 9001:2008.....	20
Figura 5 - Os oito princípios da gestão da qualidade	27
Figura 6 – Circuito do medicamento de uso humano	37
Figura 7 – Despesa farmacêutica em investigação e desenvolvimento, na Europa, Estados Unidos e Japão	39
Figura 8 – Processo de desenvolvimento de um fármaco.....	42
Figura 9 - Estrutura do formato <i>Common Technical Document</i>	44
Figura 10 - Quebra da produção mundial de medicamentos	47
Figura 11 - Sistema de qualidade farmacêutico (Q10)	89
Figura 12 - Localização da Norma de Boas Práticas Regulamentares na estrutura documental	92
Figura 13 – Correspondência entre a estrutura das Boas Práticas de Fabrico, Sistema de Regulamentação do Medicamento e sistema de gestão da qualidade de acordo com a Norma ISO 9001:2008	94
Figura 14 - Esquema demonstrativo do processo de investigação aplicado	100
Figura 15 – Relação das actividades com o sistema de gestão da qualidade e sistema regulamentar ..	106
Figura 16 – Estrutura típica da documentação.....	108
Figura 17 - Modelo do sistema de gestão da qualidade	132
Figura 18 - Distribuição dos profissionais por área de trabalho	139
Figura 19 - Análise da concomitância de áreas de trabalho.....	140
Figura 20 - Distribuição dos profissionais que apenas trabalham numa área.....	140
Figura 21 - Distribuição dos profissionais que trabalham em várias áreas.....	141
Figura 22 - Distribuição dos profissionais por local de trabalho	142
Figura 23 - Relação entre o local de trabalho e a área de trabalho	143
Figura 24 - Importância da existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares.....	144
Figura 25 - Contribuição de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares para assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública.....	145
Figura 26 - Importância da existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares.....	146

Figura 27 - Contribuição de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares para assegurar um elevado nível de saúde pública	147
Figura 28 - Indicação das actividades de regulação e avaliação do medicamento a incluir no âmbito de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares	149
Figura 29 - Área de trabalho / Inclusão na Norma.....	151
Figura 30 - Nível de concordância com a adopção de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares que integre os requisitos de um sistema de gestão da qualidade	152
Figura 31 - Concordância com a adopção de uma Norma que integre os requisitos de um sistema de gestão da qualidade em função da importância da existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares.....	153
Figura 32 - Média do nível de concordância com os requisitos do sistema de gestão da qualidade	155
Figura 33 - Média do nível de importância dos aspectos gerais das actividades de regulação e avaliação do medicamento	158
Figura 34 - Média do nível de concordância com os aspectos específicos das actividades de regulação e avaliação do medicamento	159
Figura 35 - Média do nível de importância dos requisitos da gestão da informação do medicamento	160
Figura 36 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - investigação e desenvolvimento) em função da questão 1.3.1 (investigação e desenvolvimento)	162
Figura 37 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - ensaios clínicos) em função da questão 1.3.2 (ensaios clínicos)	162
Figura 38 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - autorização de introdução no mercado) em função da questão 1.3.3 (autorização de introdução no mercado)	163
Figura 39 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - fabrico) em função da questão 1.3.4 (fabrico)	164
Figura 40 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo – distribuição grossista) em função da questão 1.3.5 (distribuição grossista)	164
Figura 41 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo – prescrição e dispensa) em função da questão 1.3.6 (prescrição e dispensa)	165
Figura 42 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo – farmacovigilância) em função da questão 1.3.7 (farmacovigilância)	166
Figura 43 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo – farmacoeconomia) em função da questão 1.3.8 (farmacoeconomia)	166

Figura 44 - Relação entre a inclusão das actividades de regulação e avaliação do medicamento e média da importância dos requisitos da gestão da informação do medicamento	167
Figura 45 - Média do nível de concordância com os requisitos de medição, análise e melhoria	168
Figura 46 - Nível de concordância dos requisitos de medição, análise e melhoria em função da adopção de uma Norma que integre requisitos de um sistema de gestão da qualidade	171

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEC	Autorização de Ensaio Clínico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
APREFAR	Associação dos Profissionais de Registos e Regulamentação Farmacêutica
AQL	Nível de Qualidade Aceitável
AR	Assuntos Regulamentares
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabrico
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BPR	Boas Práticas Regulamentares
BS	<i>British Standard</i>
CAT	<i>Committee on Advanced Therapies</i>
CBER	<i>Center for Biologics Evaluation</i>
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i>
CE	Comunidade Europeia
CEE	Comunidade Económica Europeia
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CMD	<i>Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
CVMP	<i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i>
DG	Distribuição Grossista
EC	Ensaio Clínico
EEA – EFTA	<i>European Economic Area – European Free Trade Association</i>
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
EFQM	<i>European Foundation for Quality Management</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMEA	<i>European Medicines Evaluation Agency</i>
EU	<i>European Union</i>
F	Fabrico
FDA	<i>Food of Drug Administration</i>

FE	Farmacoeconomia
FI	Folheto Informativo
FV	Farmacovigilância
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
HMA	<i>Heads of Medicines Agencies</i>
HMPC	<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
ID	Investigação e Desenvolvimento
IMI	<i>Innovative Medicines Initiative</i>
INFARMED I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IQM	<i>Integrated Quality Management System</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
ISO/TC	<i>International Organization for Standardization / Technical Committee</i>
MF	Marketing Farmacêutico
MHRA	<i>Medicines Healthcare products Regulatory Agency</i>
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MRA	<i>Mutual Recognition Agreement</i>
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
OCDE	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
OMCL	<i>Official Medicines Control Laboratoires</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
PDM	Prescrição e Dispensa de Medicamentos
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PDCA	<i>Plan-Do-Check-Act</i>
PDCO	<i>Paediatric Committee</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
VICH	<i>International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

INTRODUÇÃO

1.1. Enquadramento

A saúde dos cidadãos depende da disponibilidade de medicamentos que cumpram critérios de qualidade, segurança, eficácia e acessibilidade. A indústria farmacêutica necessita de estar preparada para integrar no seu negócio, conhecimentos técnico-científicos inovadores e os melhores princípios de gestão da qualidade para responder aos desafios de novas descobertas. Paralelamente, as entidades reguladoras têm que ser proactivas neste processo e integrar o progresso técnico-científico em requisitos legislativos e técnicos/regulamentares, tendo como principal objectivo a protecção da saúde pública.

O quadro legislativo e regulamentar na área do medicamento tem sofrido uma evolução acelerada e uma crescente complexidade num contexto de harmonização e globalização, surgindo, na indústria farmacêutica, a necessidade de adoptar sistemas de gestão da qualidade flexíveis, capazes de enquadrar procedimentos em permanente mudança.

A conjugação dos princípios e requisitos dos sistemas de gestão da qualidade modernos, como a abordagem por processos, satisfação do cliente e parceiros, auditorias, acções correctivas e preventivas e melhoria contínua, aliados a uma abordagem baseada na ciência e na gestão do risco, devem permitir suportar as constantes alterações no ambiente regulamentar do medicamento.

Os sistemas de gestão da qualidade da indústria farmacêutica devem assegurar elevados requisitos de qualidade ao longo das actividades do ciclo do medicamento, seleccionando e incorporando nos seus processos as melhores práticas e o cumprimento sistemático de requisitos relacionados com a segurança, qualidade e eficácia do medicamento.

No actual ambiente de mudança, a indústria farmacêutica tem pela frente grandes desafios para atingir um nível adequado de qualidade, desenvolvendo medicamentos inovadores seguros e eficazes e assegurando a contínua monitorização dos medicamentos no mercado através de uma abordagem pró-activa da farmacovigilância e do desenvolvimento de estratégias de gestão do risco. Adicionalmente, tem que promover canais de comunicação com a(s) Autoridade(s) Competente(s) para assegurar um

correcto entendimento dos requisitos e consistência na sua interpretação, bem como melhorar a qualidade da informação veiculada aos profissionais de saúde e aos doentes.

Para orientar a indústria farmacêutica na implementação de sistemas de gestão da qualidade robustos que reflectam os requisitos da legislação e regulamentação do medicamento e que integrem os princípios e requisitos dos sistemas de gestão da qualidade modernos, é necessário haver um documento orientador que contextualize e enquadre todo este ambiente, sem ficar rapidamente desactualizado.

É neste âmbito, que surge este projecto, onde se propõe desenvolver um documento orientador numa perspectiva de melhorar a consistência e integração das actividades de regulação e avaliação ao longo do ciclo do medicamento, através da adaptação de sistemas de gestão da qualidade modernos.

Os sistemas de gestão da qualidade modernos caracterizam-se por serem flexíveis e abrangentes a qualquer tipo de produto ou organização. Um dos referenciais normativos mais utilizados na implementação de sistemas de gestão da qualidade é a família da Normas NP ISO 9000, estando os requisitos aplicáveis descritos na Norma NP ISO 9001:2008.

1.2. Identificação do Problema Base

Concepção da estrutura e funcionamento das Boas Práticas Regulamentares de acordo com os princípios e requisitos subjacentes a um sistema de gestão da qualidade.

1.3. Objectivos do Projecto

Objectivos gerais:

“Validar” um modelo de análise capaz de permitir identificar factores críticos na actividade de regulação e avaliação do medicamento perspectivando a adopção de um sistema de gestão da qualidade específico a este conjunto de actividades (Boas Práticas Regulamentares) partindo de experiências internacionais na área (Agência Europeia do Medicamento, *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., Ordem dos Farmacêuticos) e das tendências actuais no domínio dos sistemas de gestão da qualidade.

Objectivos específicos:

Pretende-se propor um corpo de princípios e requisitos que deverão constituir base para uma Norma de Boas Práticas Regulamentares, capaz de enquadrar procedimentos em permanente mudança, de acordo com o princípio da melhoria contínua dos sistemas de gestão da qualidade, descrito nas Normas ISO 9001 e ISO 9004. Para tal, será necessário:

- Identificar os princípios / requisitos aplicáveis às actividades de avaliação e regulação do medicamento;
- Identificar os processos regulamentares necessários para a realização das actividades (Boas Práticas Regulamentares);
- Aplicar os princípios / requisitos de gestão da qualidade da Norma ISO 9001 e Norma ISO 9004 (abordagem por processos, responsabilidade da gestão, gestão de recursos, medição, análise e melhoria contínua) a um conjunto de actividades de regulação e avaliação do ciclo de vida do medicamento (Boas Práticas Regulamentares).

1.4. Estrutura da Dissertação

A estrutura desta dissertação está dividida nos seguintes capítulos:

Capítulo I - É apresentado um enquadramento teórico da temática através da revisão da literatura existente, com particular enfoque no enquadramento conceptual dos sistemas de gestão da qualidade, evolução do quadro de regulação do medicamento, identificação dos requisitos / princípios aplicáveis às actividades de regulação e avaliação do medicamento e experiência da aplicação de sistemas de gestão da qualidade na área farmacêutica.

Capítulo II - É descrita uma conexão entre o problema exposto e a respectiva abordagem e contextualização metodológica.

Capítulo III - Tendo por base a revisão da literatura é elaborada uma proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares que posteriormente será sujeita a “validação” por parte dos profissionais que trabalham nas áreas das actividades de regulação e avaliação do medicamento, através de um inquérito.

Capítulo IV - Conclusão da “validação” da Norma de Boas Práticas Regulamentares.

Capítulo V - Perspectivas futuras para a indústria farmacêutica relacionadas com a implementação da Norma de Boas Práticas Regulamentares.

**CAPÍTULO I • CONTRIBUTO PARA A NORMALIZAÇÃO DA ACTIVIDADE
REGULAMENTAR NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

1. ENQUADRAMENTO CONCEPTUAL DOS SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE

1.1. Evolução Histórica dos Sistemas de Gestão da Qualidade

A evolução histórica dos sistemas de gestão da qualidade proporcionou o desenvolvimento de processos essenciais, ideias, teorias e ferramentas que são centrais para o desenvolvimento de uma organização e para a melhoria do seu desempenho.

A abordagem mais básica ao tema da qualidade começou por ser a inspecção e a detecção e correcção de erros, sendo o controlo de qualidade o estágio seguinte.¹

O controlo de qualidade, tal como o conhecemos, teve a sua origem provavelmente na industrialização que se seguiu à revolução industrial. Os métodos de produção eram, nessa altura, no máximo rudimentares. Os produtos eram produzidos com materiais não *standardizados*, usando métodos não *standardizados*. O resultado consistia em produtos com qualidade variável. As normas utilizadas eram medidas da dimensão, peso, e em algumas circunstâncias, a pureza. A forma mais comum de controlo de qualidade era a inspecção pelo comprador.²

Os sistemas de gestão formais apenas começaram a surgir no início dos anos 50. O controlo de qualidade, como elemento da gestão da qualidade, emergiu como uma função na indústria após a segunda Guerra Mundial e os seus princípios foram codificados pelo J. M. Juran no seu livro “*Quality Control Handbook*” em 1951.³

O controlo de qualidade consiste em inspeccionar, corrigir, investigar e encontrar as causas dos problemas e implementar acções para prevenir a recorrência dos erros. As actividades relacionadas com o controlo de qualidade incluem: monitorização do desempenho do processo, aceitação da amostragem e desenho e manutenção de cartas de controlo.¹

A inspecção e o controlo de qualidade são dois métodos que se baseiam na supervisão e inspecção e que não adicionam valor ao produto, mas apenas custos. No entanto, a inspecção de resultados com base em requisitos específicos é frequentemente necessária para assegurar conformidade com normas aprovadas ou regulamentares.¹

A Norma NP EN ISO 9000:2005 apresenta a seguinte definição para o conceito de “inspecção” e “controlo de qualidade”:⁴

Inspeção: “Avaliação da conformidade por observação e julgamento acompanhados, de forma apropriada, por medições ensaios ou comparações”.

Controlo de Qualidade: “Parte da gestão da qualidade orientada para a satisfação dos requisitos da qualidade”.

O estágio que se seguiu ao controlo de qualidade foi o da garantia da qualidade. Este conceito está relacionado com as actividades necessárias para providenciar confiança em como uma organização cumpre os requisitos da qualidade. Os primeiros estádios, a inspecção e o controlo de qualidade, são baseados numa abordagem de detecção e relacionam-se com o conceito “após o evento”, enquanto o alvo da garantia da qualidade é a prevenção dos erros. As actividades da garantia da qualidade incluem: esquema de fornecedor aprovado, formação do operador e melhoria do processo.¹

A garantia da qualidade geralmente também inclui a aprovação por uma terceira parte, por uma autoridade reconhecida, tal como descrito na família ISO 9000.¹

A Norma NP EN ISO 9000:2005 apresenta a seguinte definição para o conceito de “garantia da qualidade”:⁴

Garantia da Qualidade: “Parte da gestão da qualidade orientada no sentido de gerar confiança quanto à satisfação dos requisitos da qualidade”.

A inspecção, o controlo e a garantia da qualidade pretendem atingir um nível de qualidade consistente pela análise e inspecção, seguido da rígida conformidade com normas e procedimentos e finalmente pelo esforço em eliminar as causas dos erros, para que, o nível de qualidade definido como aceite seja atingido.¹

A qualidade total está num plano diferente. O conceito de “qualidade total” inclui todos os níveis anteriormente descritos e os meios de medição da conformidade face às normas. A qualidade total requer uma cultura onde todos os membros da organização, de alguma forma, acreditam que não podem passar nenhum dia sem a organização, de alguma forma, melhorar a qualidade dos seus

produtos e serviços. A qualidade total é um conceito que vai para além dos membros da organização; envolve os fornecedores, clientes e público em geral.¹

A implementação de um sistema de gestão da qualidade de acordo com a Norma ISO 9001, apesar de não ser um pré-requisito para atingir a “qualidade total” pode ser um pilar para a organização fazer uma abordagem à qualidade total.¹ A Norma ISO 9004 permite reflectir esta abrangência do sistema de gestão da qualidade.⁵

A Norma NP EN ISO 9000:2005 apresenta a seguinte definição para o conceito de “gestão da qualidade” e “sistema de gestão da qualidade”:⁴

Gestão da Qualidade: “Actividades coordenadas para dirigir e controlar uma organização no que respeita à qualidade”.

Sistema de Gestão da Qualidade: “Sistema de gestão para dirigir e controlar uma organização no que respeita à qualidade”.

A Norma NP EN ISO 9000:2005 não apresenta a definição do conceito de “qualidade total”, no entanto, este pode ser definido como o esforço global de uma empresa no envolvimento completo da sua força de trabalho e na focalização da melhoria contínua para atingir a satisfação do cliente.⁶

Na Tabela 1 está representada a evolução dos sistemas da qualidade desde a simples inspecção até à qualidade total.¹

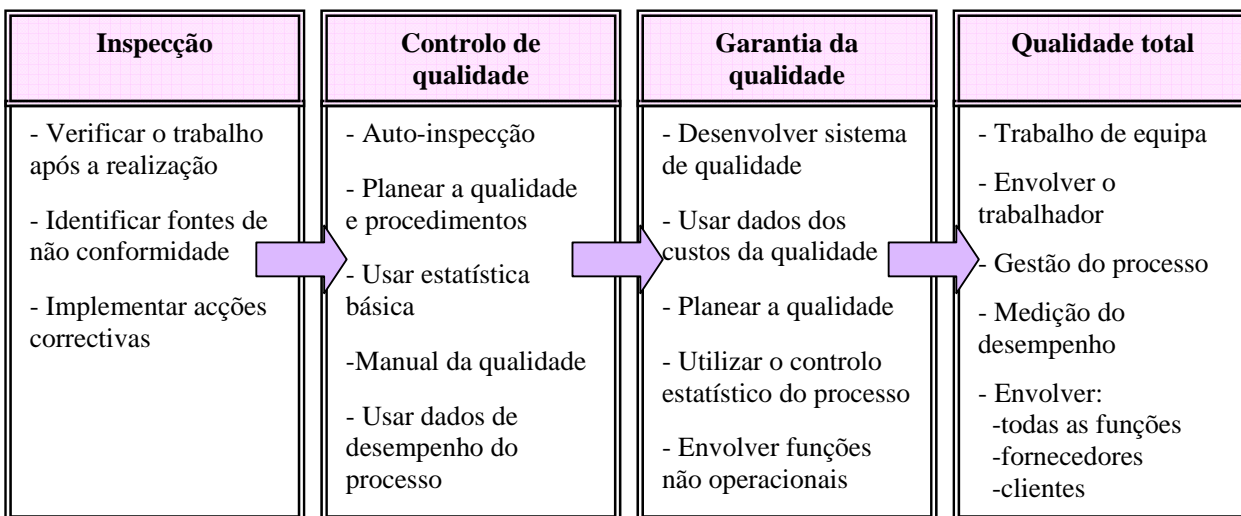


Tabela 1 - Representação da hierarquia da qualidade

Fonte: Traduzido de Basu, Ron

Para a formalização dos sistemas de gestão da qualidade muito contribuíram as filosofias e ferramentas de alguns peritos na área da qualidade que influenciaram, primeiro a indústria Japonesa e posteriormente a Americana:⁶

W. Edwards Deming: Reconheceu a importância de visualizar a gestão de processos estatisticamente e estabeleceu uma filosofia de gestão baseada em 14 pontos. Deming também incentivou uma abordagem sistemática para resolver problemas e promoveu a aplicação do ciclo PDCA (*Plan-Do-Check-Act*) (ver 1.3.1 Abordagem por Processos).

Joseph Juran: A sua filosofia desenvolveu a trilogia da qualidade - planeamento estratégico, controlo de qualidade e melhoria da qualidade.

Philip B. Crosby: A essência da sua filosofia está baseada no que ele intitulava “Absolutos da Gestão da Qualidade” e os “Elementos Básicos de Melhoria”. Estabeleceu como requisito de desempenho o conceito “Zero Defeitos”.

A.V. Feigenbaum: Foi o responsável pela origem do conceito “controlo da qualidade total”, conhecido actualmente como “qualidade total”.

Kaoru Ishikawa: Contribuiu para a visualização da “qualidade total”, deu ênfase ao lado humano da qualidade e estabeleceu as “sete ferramentas básicas da qualidade”.

Genichi Taguchi: A sua abordagem assumia que quanta mais pequena fosse a alteração na especificação nominal, melhor era a qualidade.

1.2. Definição de Qualidade

“Qualidade” é actualmente um termo familiar. No entanto, existe uma variedade de interpretações, usos e várias definições.⁷ A qualidade ao longo do tempo tem sido definida sob várias perspectivas que incluem:⁶

- Qualidade transcendente;
- Qualidade baseada no produto ou no valor;
- Adequabilidade ao uso pretendido;

- Conformidade com as especificações.

De facto, a qualidade como conceito é difícil de compreender e está associada a mitos e a muita confusão. No sentido linguístico, o termo qualidade surge da palavra latina “qualis” que significa “a coisa tal como ela realmente é”.⁷ Na Norma NP EN ISO 9000:2005, consta a definição internacional de qualidade:⁴

Qualidade: “Grau de satisfação de requisitos dado por um conjunto de características intrínsecas”.

Actualmente, no mundo empresarial não existe uma única definição de qualidade aceite. No entanto, independentemente do contexto em que é utilizada é frequente servir para distinguir uma organização, evento, produto, serviço, processo, pessoa, resultado, acção ou comunicação de outro.⁷

Existem alguns sentidos em que a termo “qualidade” pode ser definido, alguns mais latos do que outros, mas todos podem ser reduzidos a qualquer um dos seguintes: cumprir os requisitos e especificações do cliente ou satisfazer e encantar o cliente.⁷

Quando usado no sentido qualitativo, refere-se normalmente a uma situação não técnica. A Norma NP EN ISO 9000:2005 menciona que o termo “qualidade” pode caracterizado com adjectivos como fraca, boa ou excelente.^{4,7}

O termo tradicional quantitativo que ainda é utilizado em algumas situações é o nível de qualidade aceitável (AQL). Este é definido na BS4778 (1991) como: “Quando é considerada uma série contínua de lotes, o nível de qualidade para o objectivo da amostragem na inspecção é o limite de um processo satisfatório”. Outro exemplo, de medição quantitativa é a medição dos processos usando *sigmas* (*sigma* é a indicação estatística de uma alteração) e partes por milhão. O *sigma* é essencialmente um meio de medição que é uma indicação do quanto um produto ou serviço é bom. Quanto mais elevado é o valor de *sigma* menor é o número de defeitos.⁷

1.3. As Normas ISO 9000, 9001 e 9004

A família das Normas ISO 9000 foi desenvolvida durante um longo período de tempo, podendo a sua origem ser atribuída ao desenvolvimento de requisitos militares.¹ As primeiras Normas ISO 9000 foram publicadas em 1987 numa perspectiva de utilização internacional, após a revisão da Norma BS

5750 1979 em seis Normas: ISO 8402, ISO 9000-1, ISO 9001, ISO 9002, ISO 9003 e ISO 9004. Durante os anos 90 a popularidade das Normas ISO 9000 cresceu, sendo inicialmente utilizadas apenas no sector do fabrico. Em 1992, estas Normas sofreram uma revisão superficial – algumas alterações em detalhe mas não alteração do conceito. A segunda edição foi publicada em 1994 e a seguinte ocorreu em 2000 com a publicação da Norma ISO 9001:2000.³

A emissão da Norma ISO 9001:2000 constituiu uma revisão técnica das Normas ISO 9001:1994, ISO 9002:1994 e ISO 9003:1994. Na sua terceira edição, o título foi revisto e deixou de incluir o termo “Garantia da Qualidade”, reflectindo o facto de os requisitos do sistema da qualidade especificados irem para além da garantia da qualidade do produto e visarem também o aumento da satisfação do cliente. A ISO 9004-1:1994 foi anulada e substituída pela ISO 9004:2000.⁵

A Norma ISO 9001:2000, em 2008, foi revista, tendo-se mantida inalterada a abordagem dado que não houve a inclusão de novos requisitos e clarificado a sua interpretação, através do reforço alguns requisitos.

Em 2009, a Norma ISO 9004:2000 foi também revista de forma a fornecer às organizações um modelo de “sucesso sustentado” no actual ambiente complexo, exigente e em permanente mutação.⁸ O título foi alterado para “Gestão para o sucesso sustentado de uma organização – uma abordagem à gestão da qualidade”.⁸ O seu objectivo é fornecer orientação para a melhoria contínua do desempenho global de uma organização, baseando a eficiência e eficácia numa abordagem por processos. Está focada em cumprir as necessidades e expectativas dos clientes e outras partes relevantes, a longo prazo e de forma equilibrada.⁸

A família da Normas ISO 9000 define os requisitos dos sistemas de gestão da qualidade, baseada na premissa que certas características genéricas das práticas de gestão podem ser *standardizadas*, e que um sistema de qualidade bem desenhado, bem implementado e cuidadosamente gerido fornece confiança em como os resultados irão atingir as expectativas dos clientes e os requisitos.⁶

Os requisitos foram criados para atingir cinco objectivos:⁶

- Atingir, manter e procurar melhorar continuamente a qualidade (incluindo serviços) em relação aos requisitos;

- Melhorar a qualidade das operações para atingir de forma contínua as necessidades dos clientes e parceiros (quer explícitas quer implícitas);
- Fornecer confiança à gestão interna e outros colaboradores sobre o cumprimento dos requisitos da qualidade e sobre a melhoria que está a ocorrer;
- Fornecer confiança aos clientes e outros parceiros sobre o cumprimento dos requisitos da qualidade no produto entregue;
- Fornecer confiança sobre o cumprimento dos requisitos do sistema de qualidade.

A família ISO 9000 é constituída pelas seguintes Normas:^{1,3}

- ISO 9000 – Sistemas de Gestão da Qualidade, Fundamentos e Vocabulário;
- ISO 9001 – Sistemas de Gestão da Qualidade, Requisitos;
- ISO 9004 – Gestão para o Sucesso Sustentado de uma Organização – Uma Abordagem à Gestão da Qualidade.

Cada uma das Normas tem um diferente objectivo, desígnio, âmbito e aplicabilidade, como indicado na Tabela 2.³

Estas Normas providenciam um veículo para a consolidação e comunicação de conceitos no campo da gestão da qualidade e foram aprovadas pelo Comité Internacional de Representantes das Organizações Nacionais de Normalização. O seu objectivo primário é melhorar a capacidade das organizações de satisfazer os seus clientes e outros parceiros.³

A ISO (Organização Internacional de Normalização) aconselha a utilizar a família completa das Normas de forma integrada para obter um maior valor. É sugerido começar com a Norma ISO 9000:2005, adoptando-se seguidamente a Norma ISO 9001:2008, para atingir o primeiro nível de desempenho. As práticas descritas na Norma ISO 9004, podem depois, ser implementadas de forma a aumentar a eficácia do sistema de gestão da qualidade para atingir os objectivos do negócio. A Norma ISO 9001:2008 foca-se em atingir a satisfação do cliente (não apenas requisitos específicos) e seguidamente a Norma ISO 9004 permite satisfazer todas as partes interessadas (não apenas os clientes), sendo isto reflectido nas *guidelines* para auto-avaliação presentes no anexo A da Norma ISO 9004.³

O Comité Técnico ISO/TC 176 recomenda a Norma ISO 9004 como um guia para as organizações, cuja gestão de topo deseja ir para além dos requisitos da Norma ISO 9001:2008, com vista à melhoria contínua do desempenho.³

Os requisitos da Norma ISO 9001:2008 não podem ser vistos de uma forma isolada. Há referências específicas e ligações implícitas no texto da Norma, assim como duplicação. A ordem da apresentação dos requisitos na Norma ISO 9001:2008 não deve ser interpretada como sendo a ordem em que os requisitos devem ser cumpridos, ou indicativa do facto de ter algum significado.³

	Família ISO 9000	ISO 9000	ISO 9001	ISO 9004
Objectivo	Ajudar as organizações a funcionar com sistemas de gestão da qualidade eficazes.	Facilitar a compreensão dos conceitos e linguagem utilizados na família das normas.	Providenciar uma base equitativa para avaliar a capacidade das organizações de cumprirem os requisitos do cliente e os regulamentares aplicáveis.	Ajudar as organizações a satisfazer as necessidades e expectativas de todas as partes interessadas.
Desígnio	Facilitar a compreensão mútua no comércio nacional e internacional e ajudar as organizações a atingir um sucesso sustentável.	Para ser usada em conjunção com a ISO 9001 e ISO 9004.	Para ser usada em propostas contratuais e de certificação.	Ajudar o objectivo de melhoria contínua das organizações. Não é sua intenção ser uma guia para cumprir os requisitos da ISO 9001.
Âmbito	A gestão da qualidade.	Define os princípios e os conceitos fundamentais e termos usados na família ISO 9000.	Define os requisitos de um sistema de gestão da qualidade, o seu objectivo é permitir que as organizações satisfaçam continuamente os seus clientes.	Providenciar <i>guidelines</i> para a melhoria do desempenho das organizações e permitir-lhes satisfazer todas as partes interessadas.
Aplicação	Aplica-se a todas as organizações independentemente do tamanho e da complexidade.	Aplica-se a todos os termos usados na família ISO 9000.	Aplica-se quando uma organização necessita de demonstrar a sua capacidade para fornecer produtos e serviços que cumpram os requisitos do cliente e regulamentares e pretende aumentar a satisfação do cliente.	Aplica-se às organizações que procuram orientação sobre o desenvolvimento de sistemas de gestão da qualidade e melhoria do seu desempenho.
Factos	3 normas	81 definições	8 secções, 51 cláusulas, + 250 requisitos	8 secções, 64 cláusulas, Não tem requisitos

Tabela 2 - Visão geral das Normas da família ISO 9000

Fonte: Traduzido de Hoyle, David

1.3.1. Abordagem por Processos

A implementação e melhoria de um sistema de gestão da qualidade de acordo com Normas ISO 9001:2008 e ISO 9004 implica a identificação dos processos da organização e a sua interacção.^{5,9} A cláusula 02 da Norma ISO 9001:2008 encoraja a organização a basear o seu sistema de gestão da qualidade no conceito de “processo”.⁹

“Para que uma organização funcione de forma eficaz, tem de determinar e gerir numerosas actividades interligadas. Uma actividade ou conjunto de actividades utilizando recursos, e gerida de forma a permitir a transformação das *entradas* em *saídas*, pode ser considerada como um processo. Frequentemente a *saída* de um processo constitui directamente a *entrada* do seguinte”.⁹

Um processo é definido de acordo com a Norma NP EN ISO 9000:2005 como um “conjunto de actividades interrelacionadas ou interactuantes que transformam *entradas* em *saídas*”.⁴ Na Figura 1 está esquematizado um processo do ponto de vista genérico.¹⁰

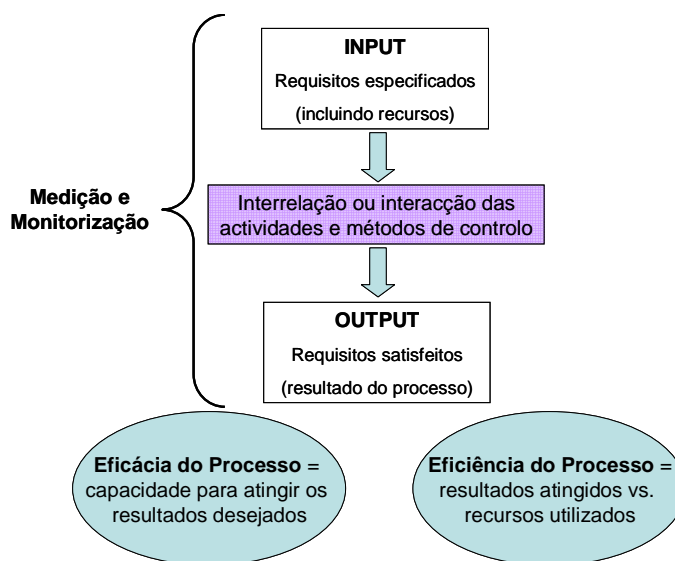


Figura 1 - Processo genérico

Fonte: Traduzido de ISO/TC176/SC2/N544R3

“A identificação e gestão sistemática dos processos de uma organização e, em particular, das interacções entre estes processos, constituem a designada “abordagem por processos”.⁴

O objectivo da “abordagem por processos” é melhorar a eficácia e eficiência de uma organização para atingir os objectivos definidos.¹⁰

Benefícios da “abordagem por processos”:¹⁰

- Integração e alinhamento dos processos de forma a permitir atingirem os resultados planeados;
- Capacidade para concentrar esforços na eficiência e eficácia dos processos;
- Fornecer confiança aos clientes, e outras partes interessadas, acerca do desempenho consistente da organização;
- Transparência das operações dentro da organização;
- Diminuir custos e reduzir ciclos de tempo através do uso efectivo dos recursos;
- Melhorar, resultados consistentes e previstos;
- Fornecer oportunidades para iniciativas de aperfeiçoamento prioritizadas e focadas;
- Encorajar o envolvimento das pessoas e a clarificação das suas responsabilidades.

A maior vantagem da “abordagem por processos”, quando comparada com outras abordagens, é na gestão e controlo das interacções entre os processos e a interface entre a hierarquia funcional da organização.¹⁰

Com a “abordagem por processos” as organizações deixam de ter uma gestão vertical e passam a ter uma gestão horizontal, através da qual os principais objectivos da organização passam a ter mais importância, como seja, o aumento da satisfação do cliente indo de encontro aos seus requisitos.^{9,10}

Todos os processos devem estar alinhados com os objectivos, âmbito e complexidade da organização e devem ser desenhados para serem uma mais valia.¹⁰

A eficiência e eficácia dos processos podem ser avaliadas através da sua revisão interna e externa.¹⁰

Os seguintes tipos de processos foram identificados:¹⁰

- Processos para gestão de uma organização. Isto inclui processos relacionados com o planeamento estratégico, estabelecimento de políticas, formulação de objectivos, assegurar a comunicação, assegurar a disponibilidade dos recursos necessários para os objectivos da qualidade da organização e resultados desejados e para a revisão pela gestão.
- Processos de gestão de recursos. Isto inclui todos os processos para a provisão dos recursos necessários para os objectivos da qualidade da organização e resultados desejados.
- Processos de realização: Isto inclui todos os processos que providenciam o resultado desejado da organização.
- Processos de medição, análise e melhoria. Contempla os processos necessários para medir e recolher dados para análise do desempenho e melhoria da eficácia e eficiência. Isto inclui a medição, monitorização, auditorias, análise do desempenho e melhoria dos processos (por exemplo, acções correctivas e preventivas). Os processos de medição estão frequentemente documentados como fazendo parte integral da gestão, gestão de recursos e processos de realização; ao passo que os processos de análise e melhoria são tratados como processos autónomos que interagem com os outros processos, recebem as *entradas* dos resultados da medição e enviam as *saídas* para a melhoria desses processos.

Seguidamente, apresenta-se o modelo de sistema de gestão da qualidade baseado em processos que está descrito na família das Normas ISO 9000 (Figura 2). Este modelo ilustra as interacções dos processos apresentados nas secções 4 a 8 da Norma ISO 9001:2008.⁹

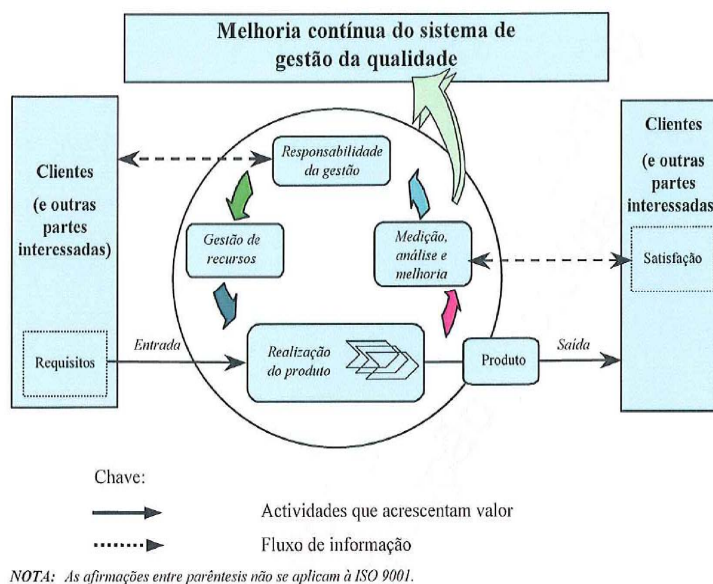


Figura 2 - Modelo de um sistema de gestão da qualidade baseado em processos

Fonte: NP EN ISO 9000:2005

A implementação de uma “abordagem por processos” pode seguir várias metodologias. A próxima sequência de passos poderá ser uma das metodologias a utilizar:¹⁰

- Identificação dos processos da organização
Este passo inclui várias fases que passam pela definição do missão da organização, das políticas e objectivos da organização, pela determinação dos processos e da sua sequência, pela definição do dono do processo e pela definição da documentação do processo.
- Planeamento do processo
Neste passo são definidas as actividades dentro do processo, os requisitos de monitorização e medição, os recursos necessários e a verificação do processo e das suas actividades de acordo com os objectivos planeados.
- Implementação e medição do processo
Consiste na implementação dos processos e suas actividades de acordo com o planeado.
- Análise do processo
Avaliação dos dados provenientes da monitorização e medição do processo de forma a quantificar o desempenho do processo.

- Acções correctivas e melhoria do processo

O método para implementar acções correctivas deve ser definido e a sua eficácia verificada. Devem ser também implementadas análises de risco para identificar e corrigir não conformidades potenciais¹⁰.

A metodologia conhecida como “*Plan-Do-Check-Act*” (PDCA), o ciclo PDCA ou ciclo de Deming, poderá ser uma ferramenta útil para definir, implementar e controlar acções correctivas e melhorias.

O ciclo PDCA, representado na Figura 3, pode ser brevemente descrito da seguinte forma:¹⁰

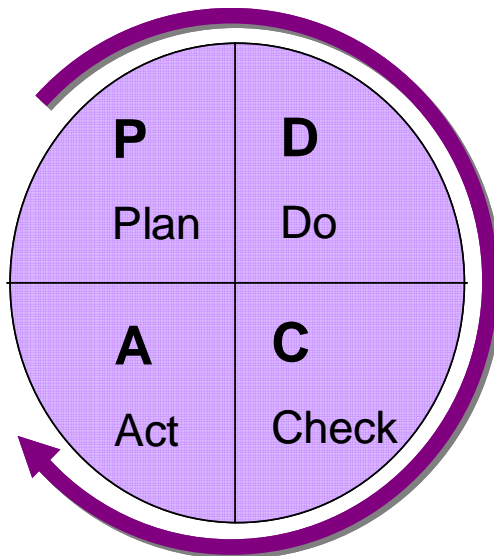


Figura 3 - Ciclo *Plan-Do-Check-Act*

Fonte: Baseado em ISO/TC176/SC2/N544R3

Plan: O ciclo inicia-se com a fase do planeamento que compreende a formulação de um plano de acção baseado na análise dos dados recolhidos¹. Nesta fase, são estabelecidos os objectivos e processos necessários para alcançar resultados de acordo com os requisitos do cliente e as políticas da organização.¹⁰

Do: A fase seguinte é a implementação do processo.^{1,10} Este passo pode envolver mini ciclos PDCA até as dificuldades de implementação estarem resolvidas.¹

Check: Nesta fase, é efectuada a monitorização e medição dos processos e produto de acordo com as políticas, objectivos e requisitos para o produto e comunicados os resultados¹⁰. É avaliado se a melhoria do desempenho esperada foi atingida.¹

Act: Na fase final do ciclo são tomadas acções para melhorar continuamente o desempenho do processo.¹⁰ Se uma alteração for implementada com sucesso o resultado será consolidado ou *standardizado*. Se a alteração não for implementada com sucesso, as lições são registadas e o ciclo recomeça. Mesmo que a alteração seja implementada com sucesso, os resultados são mantidos pela repetição do ciclo PDCA.¹⁰

O ciclo PDCA é mais do que uma ferramenta; é um conceito de melhoria contínua dos processos enraizado na cultura da organização. O aspecto mais importante do ciclo PDCA está ligado à fase “*Act*” após terminar um projecto, quando o ciclo recomeça, para uma melhoria adicional.¹

1.3.2. Requisitos da Norma ISO 9001:2008

Os requisitos da Norma ISO 9001: 2008 são genéricos, sendo possível adaptá-los a outros sistemas de gestão da qualidade específicos conseguindo um sistema de gestão da qualidade que obedeça aos princípios desta Norma.⁹

Seguidamente, encontra-se uma representação e um resumo dos requisitos constantes das cinco secções indispensáveis a um sistema de qualidade robusto, de acordo com a Norma ISO 9001:2008 (Figura 4).¹¹

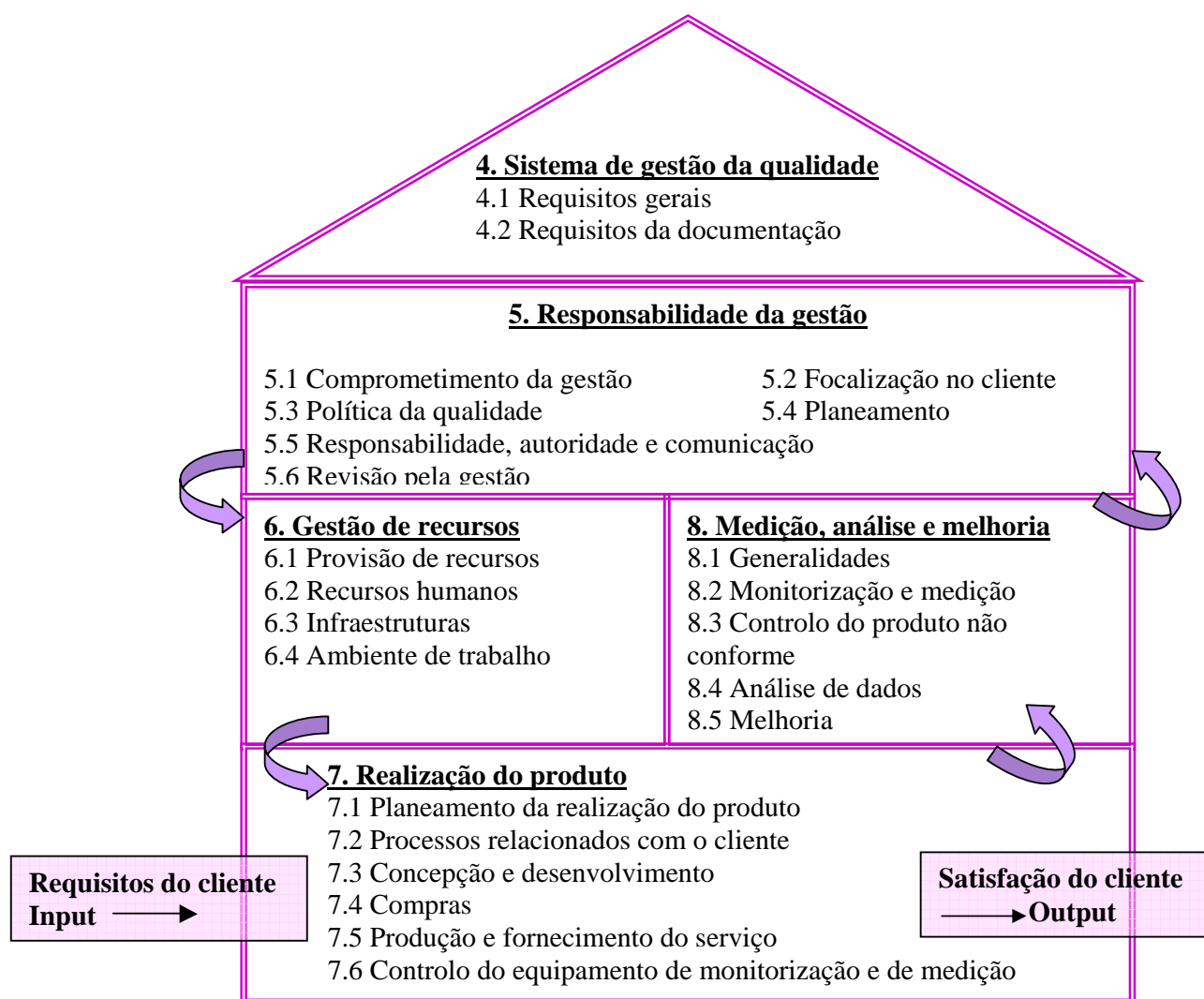


Figura 4 - Estrutura da Norma ISO 9001:2008

Fonte: Traduzido de Anton

4. Sistema de gestão da qualidade^{9,12}

Esta secção da Norma ISO 9001:2008 estabelece os passos necessários para implementar um sistema de gestão da qualidade.

Na cláusula 4.2 da Norma são definidos os requisitos da documentação do sistema de gestão da qualidade. Um sistema de gestão da qualidade de acordo com a Norma ISO 9001:2008 deve incluir a seguinte documentação:

- Política da qualidade – Os requisitos para estabelecer a política da qualidade estão definidos na cláusula 5.3 da Norma;

- Objectivos da qualidade – Os requisitos dos objectivos da qualidade estão definidos na cláusula 5.4.1 da Norma;
- Manual da qualidade – A cláusula 4.2.2 especifica o conteúdo mínimo do manual da qualidade;
- Procedimentos documentados. A Norma ISO 9001:2008 requer especificamente que a organização tenha procedimentos documentados para as seguintes seis actividades:
 - ✓ Controlo dos documentos (cláusula 4.2.3)
 - ✓ Controlo dos registos (cláusula 4.2.4)
 - ✓ Auditorias internas (cláusula 8.2.2)
 - ✓ Controlo do produto não conforme (cláusula 8.3)
 - ✓ Acções correctivas (cláusula 8.5.2)
 - ✓ Acções preventivas (cláusula 8.5.3)
- Documentos necessários para a organização assegurar o planeamento, a operação e o controlo eficazes dos seus processos, além, dos procedimentos documentados acima referidos.
- Registos para demonstrar a conformidade do sistema de gestão da qualidade.

5. Responsabilidade da gestão^{9,11}

Esta secção da Norma ISO 9001:2008 dá grande ênfase no comprometimento da gestão de topo no desenvolvimento e implementação do sistema de gestão da qualidade e na melhoria da sua eficácia. A primeira responsabilidade importante da gestão de topo é definir, documentar e comunicar a política e os objectivos da qualidade. A política da qualidade demonstra o comprometimento da gestão no cumprimento dos requisitos e na melhoria contínua. Os objectivos da qualidade necessitam de ser estabelecidos, mensuráveis e consistentes com a política da qualidade. A gestão de topo deve assegurar que as responsabilidades e as autoridades são definidas e comunicadas dentro da organização incluindo a designação de um representante da gestão do sistema de gestão da qualidade. Os registos das revisões pela gestão devem ser mantidos.

6. Gestão de recursos^{9,11}

Esta secção da Norma ISO 9001:2008 clarifica os requisitos para a organização determinar e proporcionar os recursos necessários para implementar e melhorar os processos do sistema de gestão da qualidade e aumentar a satisfação do cliente. A organização deve determinar a competência do pessoal baseada na escolaridade, formação, saber fazer e experiência e proporcionar formação ou empreender outras acções que satisfaçam estas necessidades. Deve, também, avaliar a eficácia da formação e assegurar que o seu pessoal está consciente da relevância e da importância das suas actividades e de como as mesmas contribuem para serem atingidos os objectivos da qualidade. Esta secção, também inclui, os requisitos necessários relacionados com as infraestruturas e ambiente de trabalho para atingir a conformidade com os requisitos do produto.

7. Realização do produto^{9,11}

A Norma ISO 9001:2008 estabelece, nesta secção, que a organização deve planear e desenvolver os processos necessários para a realização do produto e que estes devem ser consistentes com os requisitos dos outros processos do sistema de gestão da qualidade. Os requisitos relacionados com o produto especificados pelo cliente devem ser determinados, revistos e registados, incluindo os requisitos estatutários e regulamentares relacionados com o produto. A forma de comunicação com o cliente deve ser eficaz e deve contemplar toda a informação sobre produto, questionários, contratos, encomendas, incluindo rectificações e reclamações.

As organizações que concebem e desenvolvem o produto devem cumprir com a cláusula 7.3 da Norma. Estas organizações devem planear e controlar a concepção e desenvolvimento do produto, o que inclui revisões e validações apropriadas de acordo com as responsabilidades e autoridades definidas.

O processo de compra deve assegurar que o produto comprado está conforme os requisitos de compra especificados. Os controlos necessários dependem do efeito do produto comprado no produto final. Este processo inclui os critérios para seleccionar e avaliar periodicamente os fornecedores. A informação deve descrever o produto a ser comprado e os requisitos. A verificação do produto comprado deve incluir as inspecções necessárias e outras actividades para assegurar que o produto comprado cumpre com os requisitos especificados.

A organização deve identificar os passos necessários para planear e fornecer um produto ou serviço com qualidade sob condições controladas. Se o resultado dos processos não puder ser verificado através de monitorização e medição, a capacidade dos processos para atingir os resultados planeados tem que ser validada. Quando apropriado a organização deve identificar o produto desde da entrada dos materiais para produção, passando pelo processo de produção até ao produto final. A organização

deve cuidar da propriedade do cliente enquanto estiver sob o seu controlo. A conformidade do produto ou serviço deve ser preservada durante o processamento interno e a entrega. Os dispositivos de monitorização e medição para assegurar que os requisitos do cliente são cumpridos devem ser identificados.

8. Medição, análise e melhoria^{9,11}

A última secção da Norma ISO 9001:2008 fecha o ciclo providenciando requisitos para medição, análise e melhoria das actividades, para que, a organização possa imediatamente identificar quando não está no caminho certo. As actividades de medição e monitorização incluem auditorias internas, monitorização da satisfação do cliente, assim como, se a organização cumpriu os requisitos do cliente. Todas estas actividades devem ser definidas, planeadas e implementadas. A organização deve melhorar continuamente a eficácia do sistema de gestão da qualidade através da política e objectivos da qualidade, dos resultados das auditorias, da análise dos dados, das acções correctivas e preventivas e da revisão da gestão. Medição e monitorização permitem à empresa gerir com base em factos e não em suposições.

1.4. Princípios de Gestão da Qualidade

A cláusula 0.1 da Norma ISO 9001:2008 reconhece que esta foi desenvolvida tendo por base os oito princípios da gestão da qualidade descritos nas Normas ISO 9004 e 9000:2005.⁹ Estes oito princípios da gestão da qualidade são o fundamento dos requisitos de um sistema de gestão da qualidade de acordo com a família ISO 9000.⁴

Focalização no cliente

“As organizações dependem dos seus clientes e, consequentemente, deverão compreender as suas necessidades, actuais e futuras, satisfazer os seus requisitos e esforçar-se por exceder as suas expectativas.”⁴

O princípio da “focalização no cliente” é reflectido na ISO 9001 através dos seguintes requisitos:³

- Comunicação com o cliente (cláusula 7.2.3);
- Comunicação dos requisitos do cliente em toda a organização (cláusula 5.5.2);
- Propriedade do cliente (cláusula 7.5.4);
- Determinação das necessidades e expectativas do cliente (cláusula 5.2 e 7.2.1);

- Estabelecimento da capacidade para satisfazer os requisitos do cliente (cláusula 7.2.2);
- Nomeação de um representante da gestão (cláusula 5.5.2);
- Comprometimento da gestão (cláusula 5.1);
- Medição da satisfação do cliente (cláusula 8.2.1);
- Estabelecimento da política da qualidade e objectivos da qualidade (cláusula 5.3 e 5.4.1);
- Melhoria contínua (cláusula 8.1).

Liderança

“Os líderes estabelecem unidade no propósito e na orientação da organização. Deverão criar e manter o ambiente interno que permita o pleno envolvimento das pessoas para se atingirem os objectivos da organização.”⁴

O princípio da “liderança” é reflectido na ISO 9001 através dos seguintes requisitos:³

- Estabelecer a política da qualidade e objectivos da qualidade (cláusula 5.3 e 5.4.1);
- Demonstrar o comprometimento em cumprir os requisitos do cliente, bem como os estatutários e regulamentares (cláusula 5.1);
- Planear um sistema que cumpra os requisitos e atinja os objectivos (cláusula 5.4.1.);
- Definir e comunicar as responsabilidades e autoridades (cláusula 5.5.1);
- Estabelecer processos de comunicação (cláusula 5.5.3);
- Criar um ambiente de trabalho apropriado (cláusula 6.4);
- Proporcionar ao pessoal a competência necessária para atingir os objectivos (cláusula 6.2.2).

Envolvimento das pessoas

“As pessoas, em todos os níveis, são a essência de uma organização e o seu pleno envolvimento permite que as suas aptidões sejam utilizadas em benefício da organização.”⁴

O princípio do “envolvimento das pessoas” é reflectido na ISO 9001 através dos seguintes requisitos:³

- Estabelecer processos de comunicação apropriados (cláusula 5.5.3);
- Incluir representante(s) de funções envolvida(s) na(s) etapa(s) de concepção e desenvolvimento (cláusula 7.3.4);
- Definir objectivos, responsabilidades e autoridades (cláusula 5.5.1);
- Criar um ambiente de trabalho no qual os colaboradores estejam motivados (cláusula 6.4);

- Envolver os colaboradores para que estes contribuam para atingir os objectivos da qualidade (cláusula 5.4.1).

Abordagem por processos

“Um resultado desejado é atingido de forma mais eficiente quando as actividades e os recursos associados são geridos como um processo.”⁴

O princípio da “abordagem por processos” é reflectido na ISO 9001 através dos seguintes requisitos:³

- Identificar os processos (cláusula 4.1.a);
- Definir objectivos para os processos (cláusula 5.4.1);
- Proporcionar infraestrutura, informação e recursos para os processos (cláusula 6.1);
- Definir as actividades necessárias para obter as *saídas* dos processos (cláusula 4.1c), 7.3, 7.4, 7.5, 8.1);
- Comunicar a descrição dos processos (cláusula 4.2.3 e 5.5.3);
- Determinar e eliminar potenciais não conformidades (cláusula 8.5.3);
- Medir e monitorizar os processos (cláusula 4.1e) e 8.2.3);
- Rever os processos para assegurar que se mantêm apropriados, adequados, eficazes (cláusula 5.6.1);
- Diagnosticar as causas das não conformidades (cláusula 8.5.2);
- Empreender acções para restaurar o *status quo* (cláusula 4.1f) e 8.5.2).

Abordagem da gestão como um sistema

“Identificar, compreender e gerir processos interrelacionados como um sistema, contribui para que a organização atinja os seus objectivos com eficácia e eficiência.”⁴

O princípio da “abordagem da gestão como um sistema” é reflectido na ISO 9001 através dos seguintes requisitos:³

- Definir os objectivos do sistema (cláusula 5.4.2);
- Estabelecer, implementar e manter um sistema de gestão como um conjunto de processos (cláusula 4.1.a);
- Descrever o sistema (cláusula 4.2.2);
- Melhoria contínua (cláusula 8.1);

- Interconexão, inter-relação e sequência dos processos (cláusula 4.1.b);
- Manter a integridade do sistema (cláusula 5.4.2);
- Estabelecer a medição dos processos (cláusula 8.1).

Melhoria contínua

“A melhoria contínua do desempenho global de uma organização deverá ser um objectivo permanente dessa organização.”⁴

O princípio da “melhoria contínua” é reflectido na ISO 9001 através dos seguintes requisitos:³

- Comprometimento com a melhoria contínua (cláusula 5.1);
- A política de melhoria contínua (cláusula 5.3);
- Melhoria dos processos (cláusula 4.1.f) e 8.1);
- Identificar melhorias (cláusula 4.1.f) e 8.5.1);
- Determinar e proporcionar recursos para a melhoria contínua (cláusula 6.1);
- Rever documentos e processos para oportunidades de melhoria (cláusula 5.6, 8.4, e 8.5.1).

Abordagem à tomada de decisões baseada em factos

“As decisões eficazes são baseadas na análise de dados e de informações.”⁴

O princípio da “abordagem à tomada de decisões baseada em factos” é reflectido na ISO 9001 através dos seguintes requisitos:³

- Estabelecer objectivos mensuráveis e consistentes (cláusula 5.4.1);
- Revisão, medição e monitorização para obter factos (cláusula 4.1e), 5.6, 7.3.4, 8.1, e 8.2.3);
- Controlo da medição dos dispositivos (cláusula 7.6);
- Análise para obter factos da informação;
- Registar para documentar os factos (cláusula 4.2.1 e 4.2.4);
- Validar os processos (cláusula 7.5.2);
- Estabelecer a capacidade dos processos (cláusula 8.2.3);
- Calibrar o equipamento de medição (cláusula 7.6).

Relações mutuamente benéficas com fornecedores

“Uma organização e os seus fornecedores são interdependentes e uma relação de benefício mútuo potencia a aptidão de ambas as partes para criar valor.”⁴

O princípio “relações mutuamente benéficas com fornecedores” é reflectido na ISO 9001 através dos seguintes requisitos:³

- Estabelecer processos para selecção de fornecedores (cláusula 7.4.1);
- Analisar informação de fornecedores (cláusula 8.4);
- Estabelecer programas de melhoria de fornecedores (cláusula 8.1).

Os oito princípios podem ser utilizados para validar o desenho dos processos, validar decisões e para auditar sistemas e processos. Na Figura 5 encontra-se a sua representação.³

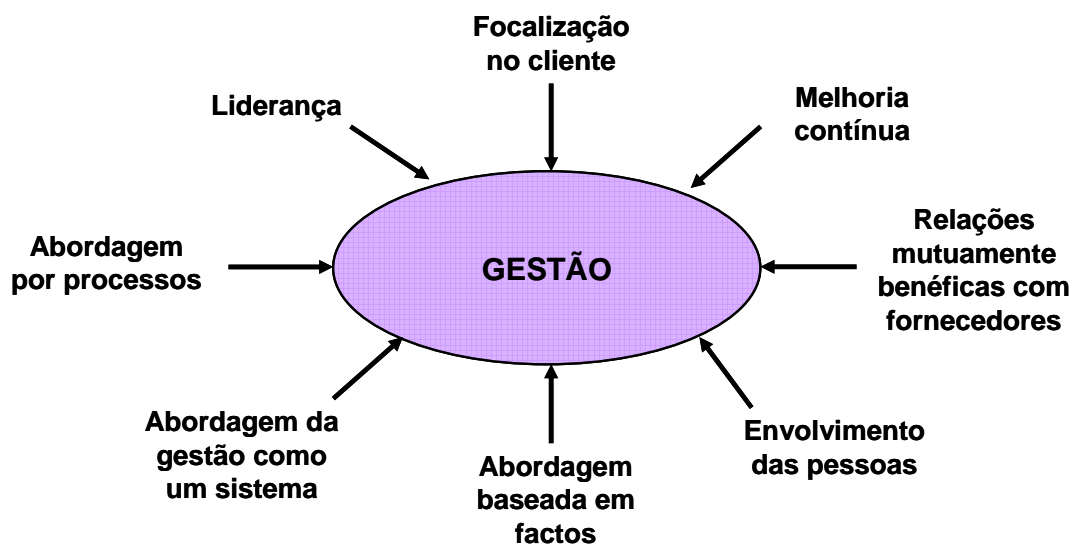


Figura 5 - Os oito princípios da gestão da qualidade

Fonte: Traduzido de Hoyle, David

2. EVOLUÇÃO DO QUADRO DE REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

2.1. Sistema Europeu

No início do século XX, a regulamentação do medicamento era praticamente inexistente, contribuindo diversos factores para o seu desenvolvimento, nomeadamente os acidentes ocorridos com substâncias medicamentosas, bem como o desenvolvimento científico, as preocupações do público, o comportamento da indústria e os custos com a saúde.¹³

O maior impulsionador desta regulamentação foi, sem dúvida, os acidentes toxicológicos ocorridos com medicamentos e o seu impacto em termos de saúde pública. O acidente da talidomida, que causou malformações congénitas, esteve na origem da elaboração ou reformulação da legislação do medicamento na maioria dos países que actualmente constituem a União Europeia e na criação de estruturas reguladoras para o efeito.¹³

Portugal também não escapou a esta realidade, tendo sido, um dos primeiros países europeus a aprovar legislação nesta área, o Decreto-Lei nº 41448 de 18 de Dezembro de 1957. Este Decreto-Lei foi aprovado na sequência da morte de duas crianças devido a um excipiente, a colina, constituinte de um injectável de estreptomicina e penicilina, na zona do Fundão.¹³

O Decreto-Lei nº 41448 de 18 de Dezembro 1957, estabeleceu a necessidade de uma Autorização de Introdução no Mercado de novas especialidades farmacêuticas, sendo a sua avaliação da responsabilidade da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, que funcionava junto da Direcção-Geral de Saúde, a qual veio a sofrer sucessivas modificações constituindo hoje a Comissão de Avaliação de Medicamentos do INFARMED, I.P..¹³

Seguidamente, apresenta-se a evolução do quadro regulamentar do sistema europeu:

Anos 60: 1ª Legislação

Em Janeiro de 1965, os seis países fundadores da Comunidade Económica Europeia (CEE) aprovaram a primeira Directiva relacionada com o medicamento (Directiva nº 65/65/CEE de 26 de Janeiro de 1965). Esta Directiva estabeleceu os critérios necessários em termos gerais para a avaliação da eficácia, segurança e qualidade, com vista à concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado. Pretendia-se uma aproximação das disposições legislativas nacionais em matéria de produção e distribuição de medicamentos para que fossem reduzidos os entraves técnicos às trocas intracomunitárias provocadas pela disparidade, então existente, nas legislações nacionais.¹⁴

Nessa altura, a Comunidade Económica Europeia tinha como objectivo principal, nesta área, a construção de um mercado único que permitisse salvaguardar o desenvolvimento da indústria farmacêutica europeia e aumentar o nível de protecção da saúde pública.¹⁴

Anos 70: Estruturas e Procedimentos Comunitários

Complementarmente aos critérios de eficácia, segurança e qualidade definidos na Directiva nº 65/65/CEE de 26 de Janeiro de 1965, foram aprovadas a Directiva nº 75/318/CEE, a Directiva nº 75/319/CEE e a Decisão nº 75/320/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, que visaram a harmonização de vários aspectos técnicos, nomeadamente os ensaios farmacológicos, clínicos e farmacotécnicos necessários para a comprovação da segurança, eficácia e qualidade, a criação do *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP), a autorização para os fabricantes, inspecções e o folheto informativo.^{14,15}

Anos 80: Reforço dos Procedimentos Comunitários

Em 1983, foi aprovada a Directiva nº 83/570/CEE de 26 de Outubro, do Conselho, relativa à introdução do procedimento multi-estados e à elaboração do Resumo das Características do Medicamento (RCM).¹⁵

Os anos 80 são marcados pela Decisão do Conselho, em Março de 1985, de criar um Mercado Único. Foi constituído um programa de acção, o livro branco, de forma a suprimir todas as barreiras físicas, técnicas e fiscais ainda existentes entre os países da Comunidade Económica Europeia.¹⁴

São publicadas várias Directivas pelo Conselho, entre as quais a Directiva nº 87/18/CEE, de 18 de Dezembro de 1986, a Directiva nº 87/19/CEE, a Directiva nº 87/21/CEE e a Directiva nº 87/22/CE, de 22 de Dezembro de 1986, que estabelecem as Boas Práticas de Laboratório, a protecção da documentação, o procedimento de biotecnologia / alta tecnologia e o procedimento de concertação.¹⁵

É também alargada a intervenção da Comunidade Económica Europeia a um conjunto de produtos, nomeadamente radiofármacos (Directiva nº 89/343/CEE do Conselho de 3 de Maio de 1989), medicamentos imunológicos (Directiva nº 89/342/CEE do Conselho de 3 de Maio de 1989) e derivados do plasma (Directiva nº 89/381/CEE, do Conselho de 14 de Junho de 1989).¹⁴

Os aspectos económicos relacionados com os preços e o sistema de comparticipação dos medicamentos foram discutidos, aprovando-se uma Directiva nº 89/105/CEE, do Conselho de 21 de Dezembro de 1988, denominada de Directiva de transparência.¹⁴

Anos 90: Novo Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão de Medicamentos / criação da EMEA

Esta fase caracteriza-se pela preocupação da comunidade europeia em alargar a informação existente sobre os medicamentos ao consumidor e pela necessidade de construir um sistema verdadeiramente europeu.¹⁴

Foi publicado um conjunto de Directivas denominadas então de “uso racional do medicamento”. As Directivas do Conselho nº 92/25/CEE, nº 92/26/CEE, nº 92/27/CEE, nº 92/28/CEE, de 31 de Março de 1992, e o Regulamento do Conselho nº 1768/92, de 18 de Junho de 1992, que estabeleceram procedimentos comunitários sobre a rotulagem, folheto informativo, classificação, publicidade, distribuição dos medicamentos e certificado de protecção suplementar.^{14,15}

Foram também aprovadas normas para o fabrico de medicamentos na Directiva nº 91/356/CEE, da Comissão, de 13 de Junho de 1991, que estabeleceu os princípios e directrizes das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos para uso humano.¹⁵

Entretanto, em termos práticos, para que o Mercado Único funcionasse era também necessário criar um novo Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão do Medicamento que permitisse passar da fase inicial da existência de procedimentos não obrigatórios, como o sistema de concertação e o sistema multi-estados baseado no reconhecimento mútuo, para sistemas mais consolidados em que os Estados Membros abdicassem da sua capacidade de decidir em determinadas áreas.¹⁴

A criação do Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão do Medicamento está consubstanciado no Regulamento (CEE) nº 2309, publicado em 1993, que cria a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) e na Directiva nº 93/39/CEE, do Conselho, de 14 de Junho de 1993. Constitui-se, assim, um novo sistema baseado em três pilares que envolve os Estados Membros através das Agências e Institutos Reguladores nacionais, a Comissão Europeia e a então criada EMA, que começa a funcionar a partir de 1995.¹⁴

O novo sistema consagra três procedimentos de avaliação que constituem o conjunto do sistema de avaliação europeu de medicamentos:¹⁴

- Procedimento Nacional;
- Procedimento de Reconhecimento Mútuo;
- Procedimento Centralizado.

Nesta fase, também se inicia o movimento de harmonização tripartido entre o Japão, Estados Unidos e a União Europeia com a aprovação de numerosas *guidelines* e numerosos procedimentos comuns nas áreas da qualidade, da segurança e eficácia.¹⁴

É também nos anos 90 que são publicados os Regulamentos da Comissão nº 540/95, nº 541/95 e nº 542/95, de 10 de Março de 1995, sobre farmacovigilância e alterações.¹⁵

Anos 2000: Reforma do Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão de Medicamentos

Uma vez que foi estabelecido nos anos 90 um sistema novo, pareceu indicado garantir a possibilidade de proceder à respectiva avaliação. Assim, por força artigo nº 71 do Regulamento (CEE) nº 2309/93, ficou definido que, após seis anos da entrada em vigor da nova legislação, a Comissão avaliaria o procedimento de autorização centralizado e de reconhecimento mútuo e publicaria um relatório.¹⁶

No entanto, durante a elaboração do relatório pareceu necessário alargar a avaliação e as reflexões sobre as alterações legislativas, não apenas, aos procedimentos de autorização. Assim, o âmbito do relatório foi alargado à totalidade do sistema regulamentar.¹⁶

De forma a não negligenciar nenhum aspecto e a obter uma visão do sistema exacta e objectiva, que tivesse em conta todos os pontos de vista de todas as partes interessadas, incluindo das autoridades nacionais, indústria, doentes e profissionais de saúde, a Comissão delegou num consultor independente a recolha sistemática dos comentários e das experiências.^{16,17}

Em 1999, a Comissão celebrou um contrato com a CMS - *Cameron McKenna and Anderson Consulting* relativo à avaliação da aplicação de ambos os procedimentos de autorização. A tarefa incluía rever os procedimentos regulamentares e os sistemas telemáticos em vigor e analisar até que ponto os resultados alcançados durante o período de 1995 a 1999 correspondiam aos objectivos definidos.¹⁶ O relatório final realizado pela *Cameron McKenna and Anderson* foi publicado em Outubro de 2000 “*Evaluation of the operation of Community procedures for the authorisation of medicinal products*”.¹⁸

Adicionalmente a esta análise, a Comissão organizou e participou em vários seminários e debates públicos sobre a avaliação da legislação em vigor e eventuais alterações legislativas. Participaram nestes seminários e debates públicos representantes dos Estados Membros, associações europeias do sector farmacêutico bem como outras partes envolvidas (por exemplo doentes).^{16,17}

Em Outubro de 2001, a Comissão publicou o seu relatório que reflectia a experiência adquirida em resultado da aplicação dos procedimentos relativos à concessão de Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos estabelecidos no Regulamento (CEE) nº 2309/93, do Conselho, de 22 de Julho de 1993, no capítulo III da Directiva nº 75/319/CEE, do Conselho, de 20 de Maio de 1975, e no capítulo IV da Directiva nº 81/851/CEE, do Conselho, de 28 de Setembro de 1981.¹⁶

A Comissão conclui nesse relatório que a revisão da legislação farmacêutica devia ter como objectivos:¹⁶

- Continuar a garantir um nível elevado de protecção da saúde pública;
- Realizar o mercado interno;
- Responder aos desafios do alargamento do União Europeia;
- Continuar a promover a competitividade da indústria farmacêutica na Europa;
- Manter os objectivos e as estruturas principais do sistema de autorização instituído em 1995, visto que, no conjunto, se revelaram adequados à sua finalidade;
- Contribuir para um quadro transparente, previsível e estável;
- Permitir um certo grau de flexibilidade, a fim de que os requisitos técnicos se adaptem com suficiente rapidez à evolução do conhecimento científico.

O passo seguinte no processo de revisão da legislação contemplou a codificação de toda a legislação do sector farmacêutico num único texto, dado que esta foi por diversas vezes alterada de modo substancial e estava dispersa por várias directivas.

Em Novembro de 2001, a Comissão adoptou a Directiva nº 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Este código seria a base para uma reforma fundamental da legislação do medicamento e funcionamento da EMEA.¹⁷

Paralelamente a este processo de revisão da legislação foi também publicada, em 4 de Abril de 2001, a Directiva nº 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de Boas Práticas Clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.¹⁹

O processo de revisão da legislação farmacêutica comunitária ficou concluído em 31 de Março de 2004, com a adopção da Directiva n.º 2004/27/CE, do Regulamento n.º 726/2004 e ainda da Directiva n.º 2004/28/CE relacionada com o código comunitário dos medicamentos veterinários e a Directiva n.º 2004/24/CE, relacionada com a revisão dos medicamentos tradicionais à base de plantas.

As principais modificações introduzidas foram ao nível:¹⁷

- Autorização de Introdução de Mercado: introdução do procedimento descentralizado e de uma única renovação;
- Reforço da farmacovigilância: aumento da frequência de submissão de Relatórios Periódicos de Segurança;
- Melhoria do ambiente legislativo para os medicamentos genéricos;
- Medidas de suporte à indústria inovadora;
- Informação aos doentes;
- Aumento da transparência;
- Alterações na estrutura da EMEA e no seu funcionamento, incluindo simplificação do nome para “Agência Europeia de Medicamentos” (EMA).

2.2. Sistema Norte Americano

O Sistema Norte Americano funciona com base na *Food and Drug Administration* (FDA) que controla a maioria dos alimentos, medicamentos de uso humano e veterinário, medicamentos de origem biológica, dispositivos médicos, produtos que emitem radiações para os consumidores, cosméticos e alimentação animal.²⁰

Seguidamente, são apresentadas as principais etapas históricas da evolução do quadro de regulação do Sistema Norte Americano.

1848: Medicamentos Importados²⁰

Com uma indústria nacional e inexperiente, o fornecimento dos medicamentos no século 19 nos Estados Unidos dependia largamente das importações. Como o quadro regulamentar do medicamento estava menos desenvolvido que na Europa, o mercado americano era fornecido com medicamentos adulterados.

Em 1820, foi publicada a Farmacopeia Americana para assegurar o controlo de qualidade dos medicamentos, e em 26 de Junho de 1948, foi aprovado o *Drug Importation Act* que proibiu a importação de medicamentos pouco seguros e adulterados e reforçou a inspecção nos principais portos de entrada de medicamentos.

1902: Terapêuticas Biológicas²⁰

Em 1902, foi descoberta a antitoxina efectiva para a difteria com origem nos soros de animais injectados com a toxina da difteria. Os americanos rapidamente adoptaram técnicas para produzir nos laboratórios de saúde públicos curas para a difteria e outros flagelos. No entanto, a origem do soro não era devidamente controlada e começaram a morrer pessoas com tétano. Esta situação levou à necessidade de legislação e foi aprovado pelo congresso o *Biologics Control Act* de forma a assegurar a pureza e segurança dos soros, vacinas, e produtos similares utilizados para prevenir e tratar doenças nos humanos.

1906: Rotulagem de Medicamentos²⁰

O mercado da alimentação e dos medicamentos era muito corrupto e os fabricantes eram o maior problema, pois, continuavam a vender alimentos e medicamentos que não apresentavam segurança. A publicidade dos medicamentos, nessa altura, não obedecia a requisitos.

Em 30 de Junho de 1906, foi aprovada a *1906 Pure Food and Drugs Act*, que proibiu o comércio entre os vários estados, de medicamentos adulterados e mal rotulados, requereu que a presença de uma quantidade de substâncias nocivas e que provocavam dependência fossem rotuladas como o álcool morfina, heroína e cocaína e identificou a Farmacopeia dos Estados Unidos e o Formulário Nacional como os requisitos oficiais para controlo dos medicamentos.

1938: Farmacovigilância²⁰

O *1906 Pure Food and Drugs* revelou como deficiências, a necessidade de regular os cosméticos e os dispositivos médicos, a falta de autoridade explícita para conduzir inspecções nas fábricas, a dificuldade em processar falsas reivindicações terapêuticas e a incapacidade para avaliar que medicamentos deveriam ser introduzidos no mercado.

Em 1937, com a introdução do elixir de sulfanilamida que se revelou um desastre devido à utilização do solvente dietilenoglicol, foi reforçada a necessidade de substituir o *1906 Pure Food and Drugs*. Surgiu, então, o *Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938*, que estabeleceu que as empresas tinham que provar à FDA que os medicamentos eram seguros antes de os introduzir no mercado - nascimento da

Autorização de Introdução no Mercado. Com esta nova lei, foi requerida uma prova de segurança, ficaram autorizadas as inspecções, foram proibidas falsas reivindicações de indicações terapêuticas e os cosméticos e dispositivos médicos passaram a estar regulamentados.

1951: Prescrições²⁰

O *Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938* revelou deficiências na supervisão de medicamentos com uma margem terapêutica estreita e na definição do papel dos médicos na prescrição. Nessa altura, imperava a venda ilegal de medicamentos nocivos – a vasta maioria dos problemas envolvia barbitúricos e anfetaminas – através de prescrições renováveis, nas farmácias e em alguns canais de distribuição não tradicionais, como bares, cafés, paragens de camiões, vendedores de rua, etc.

Em 1951, foi publicado o *1951 Durham-Humphrey Amendment* que identificou claramente os parâmetros sobre o que constitui uma prescrição de medicamentos, definiu os responsáveis por identificar este tipo de medicamentos e as condições para se considerar uma prescrição como renovável.

1962: Medicamentos Eficazes²⁰

Esta etapa é caracterizada pelo desastre da talidomida que provocou várias mortes em todo o mundo e motivou a necessidade de uma revisão na legislação dos medicamentos.

Em 1962, é aprovada a lei *Kefauver-Harris Amendments of 1962* que:

- Estabeleceu a prova de eficácia para os medicamentos;
- Forneceu à FDA o controlo sobre as investigações clínicas;
- Forneceu à FDA a autoridade para regular a publicidade dos medicamentos sujeitos a prescrição;
- Estabeleceu as Boas Práticas de Fabrico.

1983: Doenças Raras²⁰

Esta etapa foi caracterizada pela aprovação do *Orphan Drug Act*, em 1983, que regulamentou os medicamentos para as doenças orfãs. Este *Act* incluía iniciativas como concessões, comercialização exclusiva e assistência da FDA no planeamento de protocolos pré-clínicos e clínicos.

Anos 90: Aprovação de medicamentos²⁰

Os anos 90 foram caracterizados por assegurarem a segurança e eficácia dos medicamentos.

No processo de aprovação eram avaliados os seguintes requisitos:

- Estudos não clínicos;
- Estudos clínicos – fase I, II e III;
- Vigilância pós-comercialização.

Foi estabelecido um acesso mais rápido a terapias experimentais para doenças graves e sem tratamentos alternativos.

Foi publicado o *The Prescription Drug User Fee Act of 1992* que permitiu à FDA cobrar taxas à indústria pela avaliação e aprovação dos medicamentos e estabeleceu uma redução do tempo na avaliação da documentação, por parte da FDA.

Século XXI: Aprovação no século 21²⁰

Nesta etapa inicia-se o desenvolvimento de requisitos para troca de informação crítica electronicamente, num contexto de harmonização e globalização.

É adoptada pela FDA, a estratégia da ciência baseada no risco, que se caracteriza pela identificação dos riscos e pelo equilíbrio entre os riscos e os benefícios.

A FDA adopta o *Critical Path Initiative* no sentido de criar novas ferramentas científicas para avaliar a segurança, eficácia e qualidade. O objectivo desta iniciativa é reduzir o tempo, custos e a incerteza no desenvolvimento de um produto.

3. ACTIVIDADES DE REGULAÇÃO E AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO

3.1. Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento

O medicamento ao longo do seu ciclo de vida é sujeito a várias actividades de regulação e avaliação que vão desde a fase da investigação e desenvolvimento até à utilização e farmacovigilância. A Figura 6 ilustra a relação entre as várias actividades de avaliação e regulação e a sua posição no circuito do medicamento de uso humano.²¹

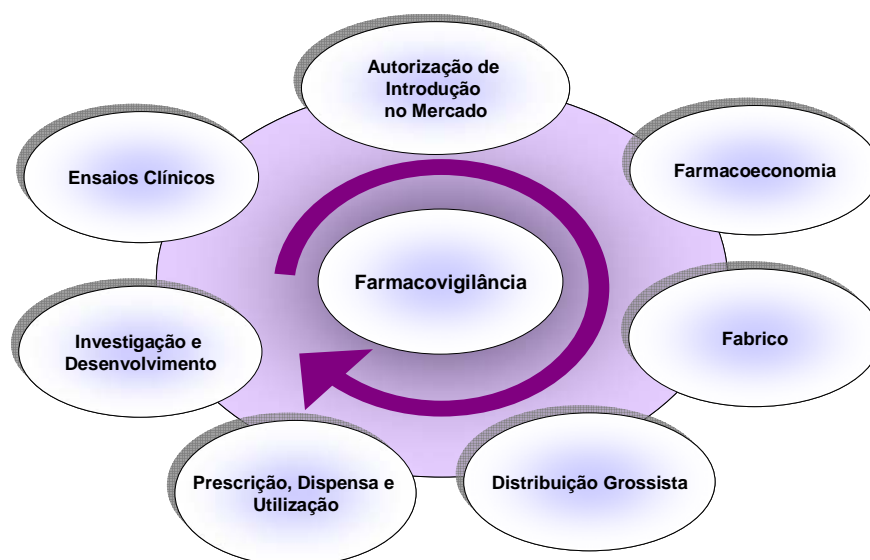


Figura 6 – Circuito do medicamento de uso humano

Fonte: Baseado em INFARMED, I.P.

3.2. Investigação e Desenvolvimento

A investigação de novos medicamentos constitui a fase inicial de todo o circuito do medicamento e inclui a realização dos testes destinados a averiguar se existem indicadores de segurança e de eficácia para avançar com estudos no Homem.

Os estudos realizados nesta fase designam-se de “não clínicos” e compreendem o estudo da química, desenvolvimento farmacêutico, farmacologia, farmacocinética e de toxicologia de um novo fármaco, em animais ou *in vitro*.²²

O estudo dos efeitos farmacológicos do fármaco no local de acção integra estudos de farmacodinamia primários relativos à farmacodinamia relacionada com a indicação proposta (mecanismo de acção), estudos de farmacodinamia secundários relacionados com estudos de farmacologia geral e estudos de farmacologia de segurança relacionados com a avaliação do fármaco em estudo nas funções vitais como sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema respiratório e outros por exemplo, o gastrointestinal, excretor etc.²²

O estudo da farmacocinética inclui a caracterização dos padrões de absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção do fármaco em estudo.²²

A avaliação da toxicologia compreende o estudo da toxicidade aguda, toxicidade crónica, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogénese do novo fármaco.²²

Todos os estudos realizados nesta etapa, devem obedecer aos princípios da OCDE de Boas Práticas de Laboratório (BPL).

No âmbito da investigação e desenvolvimento são também desenvolvidas actividades para transformar uma substância terapêutica numa forma farmacêutica comercializável. Os estudos de pré-formulação consistem na investigação química da substância activa para obtenção do tipo de formulação que poderá ser mais satisfatória. O processo de formulação irá depender em larga medida da via de administração pretendida, sendo desejável ter uma formulação final durante a fase II dos Ensaios Clínicos.²²

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo muito longo e dispendioso.

Entre 1990 e 2008, o investimento em investigação e desenvolvimento nos Estados Unidos cresceu 5.6 vezes, enquanto que na Europa, cresceu apenas 3.5 vezes (Figura 7). Actualmente, assiste-se ao fecho de centros de investigação e desenvolvimento na Europa e à abertura de novos centros no continente Asiático, o que representa um rápido crescimento desta área nas economias emergentes, como a China e Índia.²³

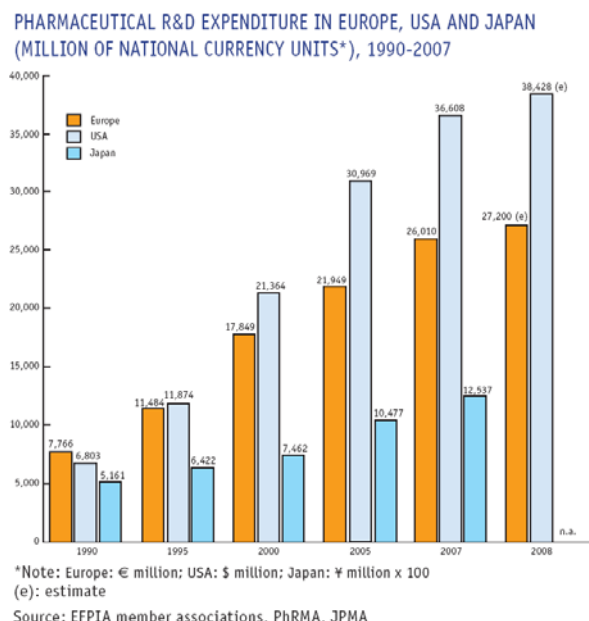


Figura 7 – Despesa farmacêutica em investigação e desenvolvimento, na Europa, Estados Unidos e Japão

Fonte: EFPIA

Tendo em conta os dados acima mencionados, foi necessário reforçar a Europa no domínio da investigação farmacêutica de forma inverter esta tendência e a introduzir um novo paradigma na investigação. Com este objectivo foi criada uma iniciativa tecnológica conjunta sobre medicamentos inovadores denominada “empresa comum IMI” (*Innovative Medicines Initiative*). A abordagem do IMI deve superar os seguintes pontos de estrangulamento da investigação no processo de desenvolvimento de fármacos:²⁴

- Melhorar a previsibilidade da segurança e da eficácia dos novos fármacos em desenvolvimento, logo nas suas fases iniciais, antes de se iniciarem os onerosos ensaios clínicos;
- Lutar contra a actual dispersão dos esforços de investigação, tanto no sector público como no privado, através do desenvolvimento conjunto de sistemas de gestão dos conhecimentos;
- Eliminar as lacunas a nível da formação dos profissionais, de modo a garantir para a Europa uma força de trabalho com maiores competências neste sector.

3.3. Ensaios Clínicos

Após a realização de estudos não clínicos, iniciam-se os estudos clínicos com a realização de ensaios no ser humano.

A Directiva 2001/20/CE de 4 de Abril de 2001, define ensaio clínico com sendo “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança e/ou eficácia”.¹⁹

O processo de desenvolvimento clínico é baseado em avaliações regulamentares e éticas independentes e é dividido em quatro fases: fase I, fase II e fase III e fase IV.²²

- Fase I: O primeiro passo no desenvolvimento de uma nova substância é a obtenção de informação preliminar sobre a sua segurança, tolerabilidade, biodisponibilidade e farmacocinética no Homem. Os ensaios de fase I são normalmente realizados em voluntários saudáveis.²²
- Fase II: As novas substâncias apenas podem ser fiáveis se a eficácia terapêutica for testada em doentes que sofrem de doenças para as quais as substâncias foram desenhadas. É necessário explorar a eficácia num grupo apropriado de doentes de forma a avaliar o potencial da nova substância para um desenvolvimento completo. A fase II é dividida em:²²
 - ✓ Fase IIa: Ensaios exploratórios em pequenos grupos de doentes desenhados para fornecer evidência preliminar da eficácia e segurança;
 - ✓ Fase IIb: Ensaios em grupos suficientemente grandes de doentes para confirmar a eficácia com significância estatística e para determinar a dose ótima e o regime posológico.
- Fase III: São ensaios de eficácia em grande escala. Quando um novo medicamento é submetido às autoridades para obter a Autorização de Introdução no Mercado, os avaliadores irão rever a documentação de suporte em grande detalhe para assegurar que o medicamento é seguro, bem tolerado e eficaz. Normalmente, será necessário demonstrar eficácia absoluta (comparação com placebo), no entanto, se já existir terapêutica *standard* será necessário também demonstrar

vantagens quantificáveis sobre essa, de forma a obter a Autorização de Introdução no Mercado. Estas vantagens podem estar relacionadas com a segurança, tolerabilidade, eficácia, aceitabilidade por parte do doente e custo - efectividade.²²

- Fase IV: Estudos pós-comercialização para monitorizar a segurança em grandes grupos de doentes. O processo de desenvolvimento de um medicamento não pode garantir que todos os efeitos indesejáveis foram revelados antes do medicamento ser introduzido no mercado. Uma estratégia comum em crescimento é conceder a Autorização de Introdução no Mercado com a condição que o fabricante continuará a recolher dados de segurança após o medicamento estar no mercado.²²

Todos os estudos realizados nesta etapa, devem obedecer aos princípios das Boas Práticas Clínicas (BPC).

No processo de desenvolvimento de um novo medicamento são importantes as interacções entre as várias fases, tanto a nível da empresa (interno) como com as entidades reguladoras (externo).²²

Na Figura 8, encontra-se representado de forma sumária o processo de desenvolvimento de um novo fármaco.²²

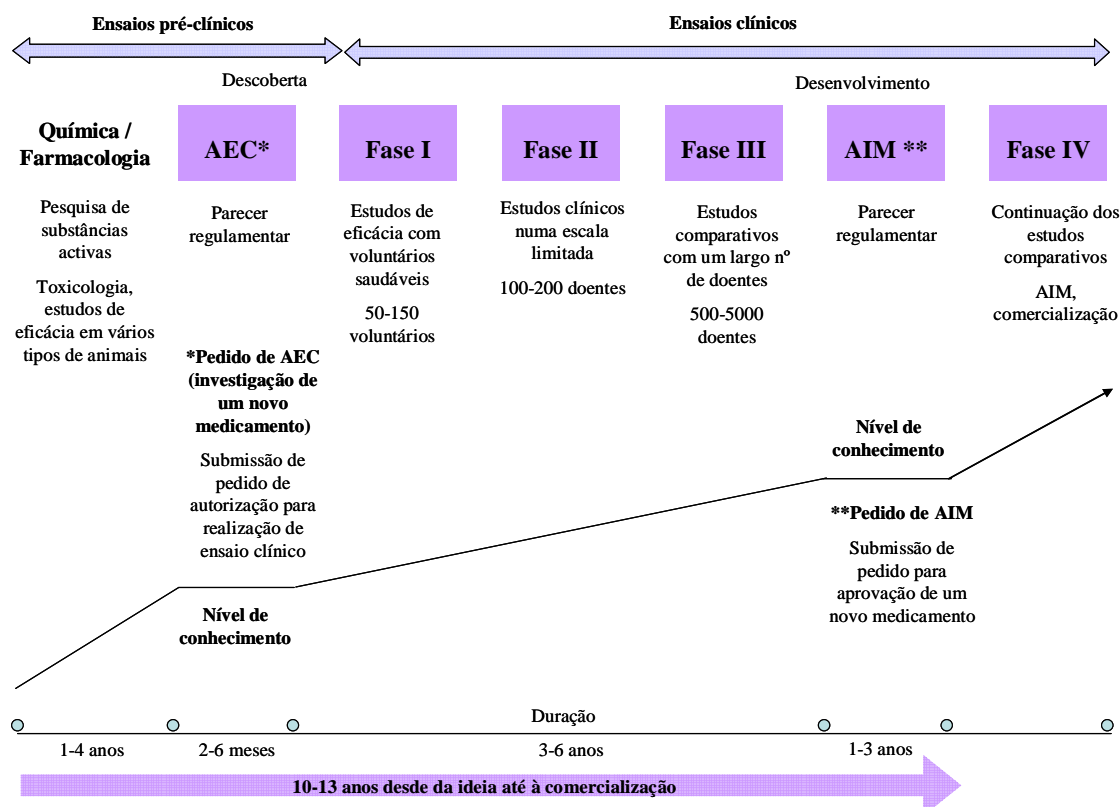


Figura 8 – Processo de desenvolvimento de um fármaco

Abreviaturas: AEC – Autorização de Ensaios Clínicos; AIM - Autorização de Introdução do Mercado.

Fonte: Traduzido de Rang P.H.

3.4. Autorização de Introdução no Mercado e Alterações

Antes que um medicamento possa ser comercializado e disponibilizado ao utente, tem que ser objecto, de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) a uma Autoridade Competente.

Na União Europeia, a Directiva nº 65/65/CEE de 26 de Janeiro de 1965, criou a base legal para a uniformização legislativa nesta área, tendo a Directiva nº 2004/27/CE de 31 de Março de 2004, introduzido algumas alterações de fundo ao quadro regulamentar que resultaram numa revisão integrada de toda a legislação sobre o medicamento.¹³

O pedido de AIM poderá ser efectuado pelos seguintes tipos de procedimentos:^{25,26}

- Procedimento nacional – submissão do pedido de AIM na Autoridade Competente de um país, destinando-se apenas à comercialização nesse país. Este tipo de pedido rege-se pela legislação nacional desse país.

- Procedimento de reconhecimento mútuo – submissão do pedido de AIM de um medicamento já avaliado e aprovado num Estado Membro noutros Estados Membros. O Estado Membro que já detém a AIM funciona como Estado Membro de Referência e os restantes como Estados Membros Envolvidos. Toda a gestão, avaliação e interacção é efectuada pelos Estados Membros utilizando como ferramentas a legislação comunitária e procedimentos operacionais comuns.
- Procedimento descentralizado – este tipo de procedimento é semelhante ao procedimento de reconhecimento mútuo com a excepção da não existência de uma AIM aprovada num Estado Membro antes do início do procedimento.
- Procedimento centralizado – submissão do pedido de AIM à EMA (CHMP) sendo a aprovação válida em todos os Estados Membros. Este tipo de procedimento tem como actores a EMA, os Estados Membros e a Comissão Europeia. A utilização deste tipo de procedimento é obrigatória para medicamentos de biotecnologia, órfãos, para sida, antineoplásicos, doenças neurodegenerativas e diabetes.

Em Portugal, esta matéria, encontra-se regulamentada no Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto de 2006.²⁶

A avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para eventual concessão de AIM é baseada em documentação técnico-científica – Dossier de AIM. O dossier de AIM em causa tem que ser apresentado em formato normalizado e harmonizado no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização – o formato *Common Technical Document* (CTD) (ver Figura 9).²⁷ A estrutura do dossier de AIM, em formato CTD, foi introduzida na legislação da União Europeia através da Directiva 2003/63/CE de 25 de Junho.²⁸

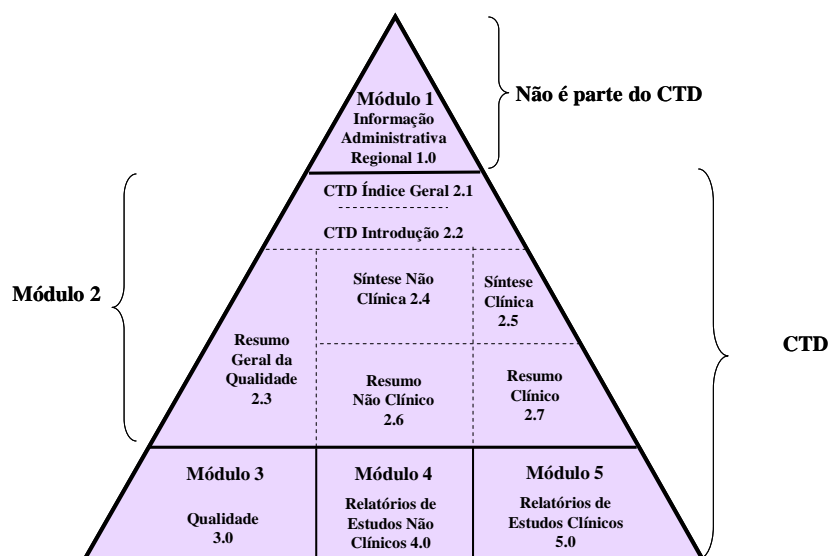


Figura 9 - Estrutura do formato *Common Technical Document*

Abreviatura: CTD – *Common Technical Document*.

Fonte: Traduzido de *Notice to Applicants*, 2B

Da concessão de AIM resultam vários documentos como o certificado de AIM, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) que retrata o medicamento tal como é aprovado e que se destina aos profissionais de saúde, o Folheto Informativo (FI) que se destina a fornecer informação sobre o medicamento ao utente e a rotulagem.

O medicamento, uma vez autorizado, vai sofrendo alterações ao longo do seu ciclo de vida. É da responsabilidade do titular de AIM (entidade responsável pelo medicamento) manter todos os aspectos do medicamento actualizados ao “estado da arte” do progresso técnico e científico.

Após 5 anos de autorização, o medicamento é sujeito a uma renovação da AIM, em que o titular deve submeter um conjunto de documentação consolidada com o progresso técnico e científico e com a experiência na utilização do medicamento.²⁶

3.5. Farmacoeconomia

A farmacoeconomia é uma área da economia da saúde que se tem desenvolvido à volta da necessidade dos fornecedores de cuidados de saúde equilibrarem os custos crescentes com cuidados de saúde face a aos recursos limitados. O objectivo da farmacoeconomia é medir os benefícios e os custos de

tratamentos com medicamentos e fornecer uma base sólida para comparar o valor do custo real de diferentes tratamentos.²²

Após a obtenção da AIM, o titular procede ao pedido de preço e caso tenha interesse na comparticipação do Estado no preço do medicamento, submete um pedido de comparticipação.

A avaliação do pedido de comparticipação é efectuada na vertente farmacoterapêutica e económica.

Os critérios da avaliação farmacoterapêutica baseiam-se no preenchimento de uma lacuna terapêutica e na demonstração de valor terapêutico acrescentado.

Os critérios de avaliação económica baseiam-se na demonstração de vantagem económica comprovada por análise comparativa de preços e no estudo de avaliação económica.

As principais abordagens utilizadas em farmacoeconomia incluem quatro níveis de análise:²²

- Identificação do custo;
- Análise do custo-efectividade;
- Análise do custo-utilidade;
- Análise do custo-benefício.

Actualmente, os pagadores (ex: Estado, companhias seguradoras) requerem justificações cada vez mais restritivas para o normal elevado preço de um novo medicamento. Isto significa que tem que haver estudos que demonstrem que o benefício clínico de um novo medicamento é comensurável com o preço requerido, quando comparado com a terapêutica previamente escolhida (*standard*) no país de submissão do pedido de comparticipação.²²

Para ultrapassar esta preocupação, os programas de estudos clínicos a partir da fase II passaram a incluir medidas de avaliação económica. Uma avaliação risco/benefício favorável já não é suficiente: o valor para o custo tem também que ser demonstrado.²²

3.6. Fabrico

A indústria farmacêutica, da União Europeia, rege-se por requisitos elevados de garantia da qualidade no desenvolvimento, fabrico e controlo de qualidade dos medicamentos.²⁹

O sistema de Autorização de Introdução no Mercado assegura que todos os medicamentos são avaliados por uma autoridade competente de forma a verificar a conformidade com os requisitos mais recentes de segurança, qualidade e eficácia. Assegura, também, que todos os medicamentos

autorizados no mercado Europeu são fabricados apenas por fabricantes autorizados e que as suas actividades são regularmente inspeccionadas pelas Autoridades Competentes.²⁹

A protecção da saúde pública tem levado ao estabelecimento de mecanismos que garantem que o fabrico de medicamentos é realizado de acordo com boas práticas, complementando o sistema de protecção da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos que é garantido pelo sistema de Autorização de Introdução no Mercado de medicamentos.²⁹

O cumprimento das Boas Práticas de Fabrico pressupõe que o fabricante tenha implementado um sistema de qualidade farmacêutica que incorpore o conceito de “*quality by design*” e os princípios de gestão do risco, obtendo assim, mais oportunidades de promover uma abordagem regulamentar baseada no risco e na ciência.³⁰ O sistema de qualidade farmacêutica está descrito na *guideline* ICH Q10 e aplica-se aos sistemas que suportam o desenvolvimento e o fabrico de substâncias activas, produto acabado, incluindo produtos biotecnológicos e biológicos, ao longo do ciclo de vida do produto.³¹ Para a aplicação da *guideline* ICH Q10, o ciclo de vida do produto inclui as seguintes actividades técnicas para produtos novos ou já existentes:³¹

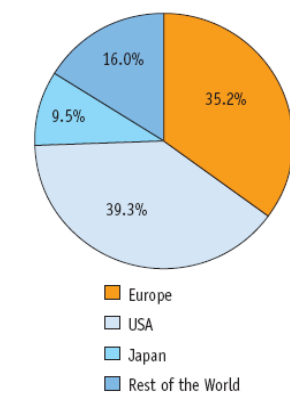
- Desenvolvimento farmacêutico;
- Transferência de tecnologia;
- Fabrico comercial;
- Descontinuação do produto.

A implementação da *guideline* ICH Q10 vai facilitar a inovação e a melhoria contínua e reforçar a ligação entre o desenvolvimento farmacêutico e as actividades de fabrico³¹ (ver também item 7. “Tendências Actuais e Perspectivas Futuras: Q8 & Q9 & Q10 & Q11”).

Os Estados Unidos tornaram-se no centro mundial principal de fabrico de medicamentos com uma quota estimada de 39.3% (dados de 2006) da produção mundial farmacêutica ficando à frente da Europa e do Japão (ver Figura 10).²³

Juntas, estas três regiões representam o grosso (aproximadamente 85%) da produção mundial farmacêutica. Em 2007, a produção farmacêutica nos países da EFPIA tinha um valor total estimado de 190,000 €²³

BREAKDOWN OF THE WORLD
PHARMACEUTICAL PRODUCTION
(AT EX-FACTORY PRICES), 2006



Source: EFPIA member associations,
PhRMA, JPMA, OECD, IMS Health
– Estimate (EFPIA calculations)

Figura 10 - Quebra da produção mundial de medicamentos
Fonte: EFPIA

3.7. Distribuição Grossista

A distribuição por grosso de medicamentos às farmácias e às unidades de saúde, ou sua transacção entre diferentes distribuidores ou fabricantes está sujeita à observância de legislação específica.

O exercício da actividade de distribuição assegura a função e o compromisso de colocar o medicamento acessível ao utente no local mais próximo e no mais curto espaço de tempo, de uma forma segura e contínua.³²

Os requisitos a que deve obedecer a actividade grossista são os seguintes:²⁶

- Dispor de direcção técnica que assegure a qualidade das actividades desenvolvidas;
- Dispor de instalações e equipamentos adequados e com capacidade para assegurar uma boa conservação e distribuição dos medicamentos;
- Assegurar o cumprimento das Boas Práticas de Distribuição.

Os agentes envolvidos na distribuição grossista são enquadrados em três tipos: ^{32,33}

- Pré - Grossistas: fornecem serviços especializados à indústria farmacêutica como armazém e serviço de armazenagem, distribuição e administração financeira;
- Grossistas *short line*: distribuem um intervalo de produtos limitado;

- Grossistas *full line*: distribuem um intervalo de produtos abrangente e garantem um melhor acompanhamento do produto e um melhor serviço à comunidade.

Nos anos mais recentes, a importação paralela tornou-se um factor chave dentro do mercado farmacêutico em toda a Europa. Os importadores paralelos aproveitam a vantagem dos mercados com preços regulados, importando medicamentos de países com baixo preço para países com preço mais elevado, conseguindo assim maximizar os seus lucros.³³

A importação paralela é uma actividade que dificulta o canal de distribuição normal, onde existe em todas as suas fases, um efectivo controlo de qualidade. Exemplos reportados por empresas farmacêuticas dedicadas à inovação destacam o aumento de problemas de segurança e qualidade associados ao manuseamento de medicamentos pelos importadores paralelos. Adicionalmente, reportaram também problemas logísticos e carências de medicamentos em alguns países, que não estão disponíveis para suprimir as necessidades dos doentes porque são re-embalados, re-etiquetados e re-exportados para outros Estados Membros. A re-embalagem de medicamentos importados introduz no circuito a possibilidade de risco de erro humano e são um obstáculo à recolha de medicamentos. No extremo, existe também o risco de através da importação paralela serem distribuídos aos doentes medicamentos contrafeitos. Caso a embalagem original incorpore medidas contra a contrafacção, estas passam a serem ineficazes quando se procede à re-embalagem e assim, torna-se mais difícil detectar medicamentos contrafeitos.³⁴

A contrafacção coloca em sério risco a saúde pública, tendo a Comissão Europeia através do “*EU Pharmaceutical Package*” proposto medidas para reduzir a introdução de medicamentos contrafeitos na cadeia de distribuição.³⁵

3.8. A Prescrição e Dispensa de Medicamentos

A prescrição e a dispensa de medicamentos constituem as etapas que precedem a utilização pelo utente, sendo importante considerar nestas, a informação que é fornecida aos profissionais de saúde sobre os medicamentos (RCM e publicidade) e a informação que é cedida ao doente / utente (FI e rotulagem).

Apenas podem ser dispensados medicamentos com AIM e a dispensa deve respeitar as informações consubstanciadas no RCM, o qual contém as indicações terapêuticas aprovadas, a posologia e

condições de administração, bem como referência aos efeitos secundários e outras advertências relativas à correcta utilização do medicamento.¹³

Em termos de classificação, podemos considerar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

Os MSRM devem ser obrigatoriamente dispensados nas farmácias mediante uma receita médica, enquanto os MNSRM podem ser dispensados apenas com o aconselhamento do farmacêutico. Os MNSRM podem ser dispensados nas farmácias ou em locais autorizados para o efeito.

A dispensa de medicamentos é feita sob responsabilidade do farmacêutico e tem que respeitar as Boas Práticas de Farmácia.

A informação ao utente tem merecido uma atenção crescente de forma a possibilitar a utilização correcta dos medicamentos, através de esclarecimentos completos e compreensíveis contribuindo para evitar o consumo desnecessário e excessivo.

A actual falta de harmonização na área da informação sobre medicamentos e saúde, na União Europeia, levou a Comissão Europeia através do “*EU Pharmaceutical Package*” a propor medidas para assegurar que os cidadãos da União Europeia têm acesso a informação fidedigna sobre os medicamentos. O princípio geral da proposta é providenciar a base para fornecer aos cidadãos dos Estados Membros, informação compreensível, objectiva, de alta qualidade e não promocional acerca dos benefícios e riscos dos medicamentos, enquanto mantém a interdição à publicidade directa ao consumidor de MSRM e assegura que existe uma clara distinção entre publicidade e informação não promocional.³⁵

3.9. Farmacovigilância

No âmbito do sistema de garantia da qualidade e segurança dos medicamentos, a farmacovigilância constitui, hoje, uma das suas componentes fundamentais, intrinsecamente ligadas à utilização do medicamento no contexto da prática clínica.

A farmacovigilância é o processo e a ciência de monitorizar a segurança dos medicamentos e accionar medidas para reduzir os riscos e aumentar os benefícios dos medicamentos.

A farmacovigilância abrange as seguintes actividades:³⁶

- Recolher e gerir dados sobre a segurança dos medicamentos (ex: reacções adversas medicamentosas);
- Analisar dados com objectivo de detectar sinais (novos ou relacionados com questões de alteração da segurança);
- Avaliar dados e tomar decisões relacionadas com questões de segurança;
- Actuar para proteger a saúde pública (incluindo acções regulamentares);
- Comunicar com os parceiros / interessados;
- Auditar os resultados das acções tomadas e os processos chave envolvidos.

As actividades de farmacovigilância são desenvolvidas através da instituição de sistemas de farmacovigilância, quer no plano nacional, quer no plano europeu e internacional.¹³

Na Tabela 3, encontra-se uma visão geral dos principais envolvidos nas actividades de farmacovigilância a nível europeu.³⁶

Envolvidos	Papel principal na farmacovigilância
Cidadãos	
Doentes / consumidores	Utilizadores dos medicamentos
Familiars	Aconselhamento e cuidado de doentes
Profissionais de saúde que manuseiam medicamentos	
Médicos	Aconselhamento + prescrição + notificação de reacções adversas medicamentosas
Farmacêuticos	Aconselhamento + dispensa de medicamentos + notificação de reacções adversas medicamentosas
Enfermeiros	Aconselhamento + administração de medicamentos + notificação de reacções adversas medicamentosas
Centros académicos	Conduzir estudos sobre segurança de medicamentos
Estados	
Serviço Nacional de Saúde	Disponibilização de profissionais de saúde
Estado como pagador / esquemas de segurança social	Pagamento: profissionais de saúde incluindo medicamentos
Autoridades reguladoras do medicamento / Agências	
EMA	Coordenação da farmacovigilância
Agências Nacionais do EEA (autoridades competentes)	Recolha, avaliação e decisão com base em dados
Centros de monitorização regional do EEA	Recolha de dados para as agências nacionais
Autoridades Reguladoras Internacionais	Colaboração com a União Europeia em matéria de farmacovigilância
Indústria	
Titulares de AIM	Gestão de sistemas de farmacovigilância, incluindo gestão do risco e estudos, notificação de reacções adversas medicamentosas e relatórios periódicos de segurança.

Tabela 3 - Visão geral dos principais envolvidos nas actividades de farmacovigilância a nível europeu

Fonte: Traduzido de SEC (2008) 2670

Na Europa está em curso uma proposta da Comissão Europeia integrada no “*EU Pharmaceutical Package*” com o objectivo de proteger os doentes através do reforço do sistema de farmacovigilância europeu. Pretende-se simplificar o actual sistema de farmacovigilância com o objectivo geral de proteger melhor a saúde pública, assegurar o funcionamento adequado do mercado interno e simplificar as actuais regras e procedimentos.³⁵

3.10. Entidades Reguladoras

O sistema europeu do medicamento, regulado pela legislação da União Europeia, engloba:^{37, 38}

- 44 Autoridades Competentes Nacionais dos 27 países da União Europeia e dos 3 países da EEA-EFTA (Islândia, Liechtenstein, Noruega);
- Agência Europeia do Medicamento (EMA);
- Comissão Europeia.

Em conjunto, os parceiros no sistema europeu do medicamento são responsáveis por assegurar que os medicamentos de uso humano e uso veterinário, disponíveis no mercado europeu são apropriadamente avaliados antes de serem autorizados e, uma vez em comercialização, são continuamente monitorizados em termos de segurança, qualidade e eficácia.³⁷

As Autoridades Competentes dos Estados Membros são representadas pela *Heads of Medicines Agencies* (HMA) que trabalha em conjunto com a EMA.³⁸

Em Portugal, a Autoridade Competente é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. I.P. (INFARMED, I.P.).

A HMA, através do *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures* (CMD), lidera durante o procedimento de autorização mútua de medicamentos.³⁸

A EMA actua como o ponto central do sistema europeu coordenando os recursos científicos das Autoridades Competentes dos Estados Membros, numa rede com mais de 4 000 peritos europeus.³⁸

A EMA é um organismo descentralizado da União Europeia cuja principal responsabilidade é a protecção e a promoção da saúde pública e animal, através da avaliação e supervisão de medicamentos para uso humano e veterinário.³⁹ Foi estabelecida através do Regulamento (CEE) nº 2309/93 de 22 de Julho de 1993, tendo entrado em vigor em 01.01.1995.⁴⁰ Actualmente, é regulada pelo Regulamento (CEE) nº 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que revogou o Regulamento (CEE) nº 2309/93 de 22 de Julho de 1993 e introduziu alterações em alguns aspectos administrativos da Agência.⁴¹

A Agência é responsável pela avaliação científica dos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado de medicamentos por procedimento centralizado e desempenha, entre outras actividades, um

papel na promoção da inovação e da investigação da indústria farmacêutica e publica normas orientadoras sobre requisitos técnicos dos ensaios de qualidade, segurança e eficácia.³⁹

Na sua estrutura contempla seis comités:³⁸

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP);
- Comité de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP);
- Comité dos Medicamentos Orfãos (COMP);
- Comité de Medicamentos à Base de plantas (HMPC);
- Comité Pediátrico (PDCO);
- Comité para Terapias Avançadas (CAT).

Está actualmente em preparação um sétimo comité para a farmacovigilância.

A Comissão Europeia, no sistema europeu do medicamento, tem como responsabilidades:⁴²

- Propor nova legislação;
- Assegurar o respeito pela legislação comunitária;
- Adoptar decisões de autorização, suspensão ou revogação, monitorização, fiscalização, com base em pareceres da EMEA (concessão de AIM's no âmbito do procedimento centralizado; arbitragens);
- Negociar, sob mandato do Conselho, acordos de reconhecimento mútuo com países terceiros;
- Promover a harmonização internacional (ICH, VICH) no domínio técnico-científico;
- Promover o estabelecimento de redes telemáticas e bases de dados para facilitar a disseminação da informação.

A Entidade Reguladora no Sistema Norte Americano é a *Food and Drug Administration* (FDA) que é responsável pela protecção da saúde pública através da garantia da segurança e eficácia e dos medicamentos de uso humano, veterinário, biológico, dispositivos médicos, da cadeia de distribuição alimentar nacional, dos cosméticos, dos produtos que emitem radiações e dos produtos à base de tabaco. A sua estrutura consiste em vários centros e escritórios, destacando-se ao nível da regulação do medicamento o *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) e o *Center for Biologics Evaluation* (CBER).⁴³

3.11. Princípios Gerais das Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento

Foram identificados os seguintes princípios gerais aplicáveis às actividades de regulação e avaliação do medicamento:²⁶

- Princípio do primado da protecção da saúde pública;

O Tratado de Maastrich (07.02.1992 – 01.11.1993), no seu artigo nº 129 estabeleceu que os requisitos em matéria de protecção da saúde deveriam ser um componente das políticas da Comunidade. Após o Tratado de Amesterdão (02.10.1997 – 01.05.1999), artigo nº 152, foi conferida maior importância ao impacto das políticas da Comunidade na saúde e o campo de acção da Comunidade foi alargado ao mesmo tempo que uma alta protecção da saúde pública era concedida, na definição e implementação de todas as políticas da Comunidade e em todas as suas actividades. O conteúdo destes dois Tratados foi incluído no Tratado de Nice (26.02.2001 – 01-02-2003).⁴⁴

A União Europeia reconhece os direitos, liberdades e princípios contidos na Carta dos Direitos Humanos, entre os quais se encontra o direito à saúde.⁴⁴ O direito à saúde é reconhecido em termos concretos no Tratado de Nice: “Todos têm direito de acesso a cuidados de saúde preventivos e o direito de beneficiar de tratamento médico de acordo com o estabelecido na lei nacional e práticas”.⁴⁴

- Princípio do uso racional do medicamento.

A utilização dos medicamentos no âmbito do sistema de saúde, nomeadamente através da prescrição médica ou da dispensa pelo farmacêutico, deve realizar-se no respeito pelo princípio do uso racional do medicamento, no interesse dos doentes e da saúde pública nos termos do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto de 2006 e demais legislação aplicável. Os profissionais de saúde assumem, no âmbito das respectivas responsabilidades, um papel fundamental na utilização racional dos medicamentos e na informação dos doentes e consumidores quanto ao seu papel no uso correcto do medicamento.²⁶

- Princípio da continuidade do serviço à comunidade

Os fabricantes, importadores, distribuidores por grosso, farmácias de oficina, serviços farmacêuticos hospitalares e locais autorizados a vender medicamentos não sujeitos a receita médica estão obrigados a fornecer, a dispensar ou a vender os medicamentos que lhes sejam

solicitados, nas condições previstas no Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto de 2006 e na demais legislação aplicável. Os responsáveis pelo fabrico, distribuição, venda e dispensa de medicamentos têm de respeitar o princípio da continuidade do serviço à comunidade.²⁶

- Princípio da transparência;

Este princípio diz respeito ao aumento da transparência dos procedimentos, tanto no que diz respeito às informações sobre as características do produto e aos relatórios de avaliação de medicamentos, como aos motivos e à documentação em que assenta a decisão de conceder ou recusar uma autorização. Uma maior transparência facilita o acesso ao procedimento e a sua compreensão por todas as partes envolvidas, aumentando a eficácia e a rapidez de processamento dos pedidos de autorização de introdução no mercado.¹⁶

O INFARMED, I.P. divulga junto do público o seu regulamento interno e o das comissões bem como, relativamente às matérias abrangidas pelo disposto do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto de 2006 e sem prejuízo do disposto no artigo 188.º, os pontos da ordem do dia das reuniões, um relato das votações e das decisões adoptadas, acompanhados, nestes últimos casos, de uma exposição dos motivos e das opiniões minoritárias.²⁶

- Princípios da Gestão de Risco:⁴⁵

- ✓ A avaliação do risco na qualidade deve em última análise estar relacionada com a protecção da saúde pública.
- ✓ O nível de esforço, formalidade, e documentação do processo da gestão de risco deve ser comensurável com o nível de risco e com base no conhecimento científico.

A qualidade do medicamento deve ser mantida ao longo do seu ciclo de vida para que as características que são importantes para a qualidade do medicamento se mantenham consistentes com as utilizadas nos ensaios clínicos. Uma abordagem efectiva à gestão do risco, pode adicionalmente assegurar uma elevada qualidade do medicamento ao doente, providenciando meios pró-activos de identificar e controlar problemas potenciais de qualidade durante o desenvolvimento e fabrico. Adicionalmente, o uso de um sistema de gestão do risco pode melhorar a tomada de decisões se um problema de qualidade surgir. A gestão do risco na qualidade suporta uma tomada de decisão baseada numa abordagem científica e prática⁴⁵ (ver também item 7. “Tendências Actuais e Perspectivas Futuras: Q8 & Q9 & Q10 & Q11”).

- Abordagem baseada na ciência (gestão do conhecimento):

O desenvolvimento e realização das actividades de regulação e avaliação do medicamento deve ser fundamentado numa abordagem baseada na ciência de forma a integrar o progresso técnico-científico. A gestão do conhecimento técnico-científico consiste na abordagem sistemática para adquirir, analisar, armazenar e divulgar a informação relativa aos produtos, processos de fabrico e componentes³¹ (ver também item 7. “Tendências Actuais e Perspectivas Futuras: Q8 & Q9 & Q10 & Q11”).

4. CORRELAÇÃO ENTRE A EVOLUÇÃO DO QUADRO DE REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO E A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DOS SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE

Como mencionado anteriormente, o que motivou a evolução do quadro regulamentar e consequentemente a evolução histórica dos sistemas de gestão da qualidade foram os acidentes toxicológicos ocorridos com medicamentos e o seu impacto em termos de saúde pública.

Na primeira legislação farmacêutica comunitária não há referência a sistemas formais de qualidade. A Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965 e a Directiva 75/319/CEE, do Conselho de 20 de Maio de 1975, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos e a Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos, não fazem referência a sistemas de qualidade, concentram-se nas medidas apropriadas a que devem obedecer as informações e documentos que devem constituir o pedido de autorização de colocação no mercado de uma especialidade farmacêutica.^{46,47,48}

Da mesma forma a Directiva nº 83/570/CEE do Conselho, de 26 de Outubro de 1983, a Directiva nº 87/19/CEE, a Directiva nº 87/21/CEE, do Conselho de 22 de Dezembro de 1986 e a Directiva nº 93/39/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993, que alteram as anteriores directivas, também não fazem referência a sistemas de qualidade.^{49,50,51,52}

A primeira legislação baseia-se apenas na inspecção e no controlo de qualidade do medicamento especialmente na supervisão e inspecção da documentação farmacêutica relativamente ao estabelecido na legislação. Apenas quando se começaram a estabelecer as boas práticas aplicadas às várias actividades farmacêuticas é que surge na legislação formalizado o conceito de sistema de garantia da qualidade. Os princípios das Boas Práticas de Laboratório foram dos primeiros a serem estabelecidos através da Directiva nº 87/18/CE de 18 de Dezembro de 1986 e preconizam o estabelecimento de um sistema de garantia da qualidade.⁵³ Em 1991, a Directiva nº 91/356/CEE da Comissão, de 13 de Junho, estabeleceu os princípios e directrizes das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos para uso humano que determinavam que os fabricantes envolvidos na gestão efectiva da qualidade dos respectivos processos de fabrico, criassem e aplicassem um sistema de garantia da qualidade farmacêutica.⁵⁴

Seguiram-se as Boas Práticas de Distribuição consagradas na Directriz nº 94/C63/03 e as Boas Práticas Clínicas, *guideline* CPMP/ICH/135/95 de Julho de 1996, que referem formalmente a existência de sistemas de garantia da qualidade.^{55,56}

Em 2008, a publicação da *guideline* ICH Q10 introduziu o modelo de sistema de qualidade farmacêutica que se baseia nos requisitos dos sistemas de gestão da qualidade modernos descritos nas Normas ISO aplicados às Boas Práticas de Fabrico³¹ (ver também item 7. “Tendências Actuais e Perspectivas Futuras: Q8 & Q9 & Q10 & Q11”).

Considerando a evolução do quadro de regulação pode-se afirmar que são englobados os conceitos de “inspecção”, “controlo de qualidade” e “garantia da qualidade”, para assegurar que os medicamentos respeitam critérios de eficácia, segurança e qualidade com o objectivo de proteger e promover a saúde pública. A aplicação do conceito de “sistema de gestão da qualidade” foi introduzida mais recentemente pela *guideline* ICH Q10 que adopta o requisito da melhoria contínua ao longo do ciclo de vida do produto. O conceito de “qualidade total” não se encontra formalizado na legislação e regulamentação do medicamento.

5. SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE E ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS NO SECTOR DO MEDICAMENTO

5.1. Boas Práticas de Laboratório

As Boas Práticas de Laboratório (BPL) surgiram pela primeira vez em texto legislativo, na Nova Zelândia e na Dinamarca em 1973, com o objectivo de melhorar e credibilizar a prática laboratorial no domínio da investigação e desenvolvimento.⁵⁷

Em 1976, foram estabelecidas as regras para que os dados obtidos nos estudos de concepção e ensaio de um produto fossem cientificamente válidos, seguros e de qualidade definida. Esta foi a primeira legislação com verdadeiro impacte internacional sobre a matéria e teve origem nos Estados Unidos (FDA – *Food and Drug Administration*).⁵⁷

Em 1981, no âmbito de um programa sobre o controlo de produtos químicos, foram pela primeira vez enunciados os princípios BPL, pelo Conselho da OCDE (*Organisation for Economic Cooperation and Development*) e, em finais de 1986, pela CEE (Comunidade Económica Europeia), através da Directiva nº 87/18/CEE, de 18 de Dezembro de 1986.^{57,53} Em 1997, os princípios BPL foram revistos e adoptados pelo Conselho da OCDE.⁵⁸ Esta revisão foi adoptada pela Comunidade Europeia através da Directiva nº 99/11/CE, da Comissão, de 8 de Março.⁵⁹

Em Portugal, o Decreto-Lei nº 99/2000 de 30 de Maio, transpõe a Directiva nº 87/18/CEE do Conselho, de 18 de Dezembro de 1986, relativa à aplicação dos princípios da OCDE de Boas Práticas de Laboratório e o controlo da sua aplicação para os ensaios sobre as substâncias químicas e a Directiva nº 99/11/CE, da Comissão, de 8 de Março que adapta ao progresso técnico, os princípios contidos naquela Directiva.⁵⁷ Encontra-se, também, transposta a Directiva nº 99/12/CE, da Comissão, de 8 de Março, no Decreto-Lei nº 95/2000 de 23 de Maio, que estabelece as regras relativas à inspecção e verificação dos princípios da OCDE de Boas Práticas de Laboratório.⁶⁰

Em 2004, foi publicada a versão codificada dos princípios BPL da OCDE, revisão de 1997, na Directiva nº 2004/9/EC e Directiva nº 2004/10/EC, de 11 de Fevereiro, que revogaram a Directiva nº 99/12/CE e Directiva nº 99/11/CE, de 8 de Março, respectivamente.^{61,62}

Por “Boas Práticas de Laboratório” entende-se um sistema de qualidade relacionado com o processo de organização e as condições segundo as quais são planeados, realizados, monitorizados, registados, arquivados e apresentados os resultados de estudos não clínicos de segurança para saúde e o ambiente.⁵⁷

Seguidamente, apresenta-se um resumo dos princípios das Boas Práticas de Laboratório:⁵⁷

<u>1. Organização e pessoal da instalação de ensaio</u>	<u>5. Sistemas de ensaio</u>
1.1 Responsabilidade da administração da instalação de ensaio	5.1 Físico-químicos
1.2 Responsabilidade do director do estudo	5.2 Biológicos
1.3 Responsabilidade do investigador principal	<u>6. Substâncias para estudo e de referência</u>
1.4 Responsabilidade do pessoal do estudo	6.1 Recepção, manuseamento, amostragem e armazenamento
<u>2. Programa de garantia da qualidade</u>	6.2 Caracterização
2.1 Generalidades	<u>7. Procedimentos habituais de funcionamento</u>
2.2 Responsabilidades do pessoal de garantia da qualidade	<u>8. Execução do estudo</u>
<u>3. Instalações</u>	8.1 Plano do estudo
3.1 Generalidades	8.2 Conteúdo do plano de estudo
3.2 Instalações dos sistemas de ensaio	8.3 Execução do estudo
3.3 Instalações para manuseamento (das substâncias para estudo e de referência)	<u>9. Elaboração de relatório do estudo</u>
3.4 Instalações de arquivo	9.1 Generalidades
3.5 Eliminação de resíduos	9.2 Conteúdo do relatório final
<u>4. Equipamentos, materiais e reagentes</u>	<u>10. Armazenamento e conservação de registos e materiais</u>

Tabela 4 – Resumo dos princípios das Boas Práticas de Laboratório

1. Organização e pessoal da instalação de ensaio⁵⁷

A administração de cada instalação de ensaio deve garantir que os princípios de BPL são cumpridos na respectiva instalação. Esta administração, deve assegurar que o pessoal envolvido tem a competência

necessária para o desempenho das suas funções, deve disponibilizar os recursos necessários para a realização do ensaio e assegurar a existência de um programa de garantia da qualidade. A administração deverá ainda, garantir a designação do pessoal envolvido na realização do ensaio, nomeadamente de um director do estudo, de um investigador principal (ensaio multicêntricos), de um responsável pelo arquivo e pela execução do programa de garantia da qualidade e assegurar a existência de linhas de comunicação claras.

O director do estudo é o único ponto de controlo do estudo, sendo responsável pela execução global e pela elaboração do relatório final.

O investigador principal deve garantir que as fases delegadas do estudo sejam realizadas de acordo com os princípios de BPL aplicáveis.

O pessoal do estudo é responsável pelo cumprimento das instruções constantes do plano de estudo e dos procedimentos habituais de funcionamento, por documentar e comunicar qualquer desvio ao director do estudo.

2. Programa de garantia da qualidade⁵⁷

A instalação de ensaio deve ter um programa de garantia da qualidade destinado a assegurar que os estudos realizados estão em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório.

As pessoas designadas pela administração responsáveis pela execução do programa de garantia da qualidade não devem estar envolvidas na execução do ensaio.

As responsabilidades do pessoal de garantia da qualidade incluem, entre outras, as funções de verificação documentada do plano do estudo, a realização de inspecções, a comunicação dos resultados da inspecção e a assinatura de uma declaração a incluir no relatório final relacionada com a inspecção.

3. Instalações⁵⁷

A localização, construção e dimensão da instalação de ensaio devem satisfazer os requisitos do estudo e minimizar quaisquer perturbações que possam interferir com a validade do mesmo. A concepção da instalação de ensaio deve proporcionar um nível adequado de separação das diferentes actividades, de modo a garantir a boa execução de cada estudo.

4. Equipamentos, materiais e reagentes⁵⁷

Os equipamentos e aparelhos, incluindo sistemas informatizados validados, devem estar adequadamente localizados, ter uma concepção e capacidade adequadas, ser preservados e calibrados,

se aplicável. Os produtos químicos, reagentes e soluções devem ser rotulados de forma a indicar a sua identidade, prazo de validade e condições de conservação.

5. Sistemas de ensaio⁵⁷

Deverá ser mantida a integridade dos sistemas de ensaio físico/químicos.

Devem ser criadas e mantidas condições adequadas de armazenamento, acomodação, manuseamento e de cuidados a ter com os sistemas de ensaio biológicos, a fim de garantir a qualidade dos dados.

6. Substâncias para estudo e de referência⁵⁷

Devem ser mantidos registos que indiquem a caracterização, data de recepção, prazo de validade, quantidades recebidas e utilizadas no estudo das substâncias para estudo e de referência. O manuseamento, recolha de amostras e armazenamento, devem na medida do possível, assegurar a homogeneidade e a estabilidade e evitar a contaminação ou mistura.

Cada substância para estudo e de referência deve ser identificada de forma adequada e deve ser conhecida a sua identidade, incluindo o número do lote, pureza, composição, concentrações, estabilidade em condições de armazenamento e de ensaio.

7. Procedimentos habituais de funcionamento⁵⁷

Para cada unidade ou área da instalação de ensaio devem estar sempre disponíveis os procedimentos habituais de funcionamento, aprovados pela administração, para as actividades nela executadas.

8. Execução do estudo⁵⁷

Deve existir sempre um plano escrito antes do início de cada estudo. O plano de estudo deve ser aprovado pelo director do estudo, pela administração da instalação de ensaio e pelo patrocinador, se aplicável.

A cada estudo deve ser atribuída uma identificação, devendo todos os elementos desse estudo apresentar a respectiva identificação. O estudo deve ser realizado de acordo com o plano do estudo.

9. Elaboração de relatório do estudo⁵⁷

Deve ser preparado um relatório final para cada estudo. As correcções e os aditamentos a este relatório devem ter a forma de alterações e deve ser especificado claramente o seu motivo. O relatório final deve ser assinado e datado pelo director do estudo.

10. Armazenamento e conservação de registos e materiais⁵⁷

Existe um mínimo de elementos que devem ser retidos nos arquivos durante o período fixado pelas autoridades competentes. Os materiais conservados em arquivo devem ser indexados de forma a facilitar o armazenamento e a recuperação ordenados e o acesso aos arquivos limitado.

5.2. Boas Práticas de Clínicas

A Directiva nº 2001/20/CE prevê no nº 3 do artigo 1º, no nº 1 do artigo 13º e no nº 5 do artigo 15º, a adopção de princípios de Boas Práticas Clínicas e de directrizes pormenorizadas conformes com estes princípios, requisitos mínimos para a autorização de fabrico e de importação de medicamentos experimentais e directrizes pormenorizadas relativas à documentação sobre os ensaios clínicos destinadas à verificação da conformidade.¹⁹

Com este objectivo, foi aprovada a Directiva nº 2005/28/CE, da Comissão, de 8 de Abril de 2005, que estabelece princípios e directrizes pormenorizadas de Boas Práticas Clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou importações desses produtos.⁶³

Os requisitos do fabrico a aplicar aos medicamentos experimentais estão previstos na Directiva nº 2003/94/CE da Comissão, de 8 de Outubro de 2003, que estabelece princípios e directrizes das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.⁶⁴

A implementação de Boas Práticas Clínicas, deve ter também em consideração, o documento de consenso (CPMP/ICH/135/95 de Julho de 1996) relativo à harmonização da Boas Práticas Clínicas da ICH, adoptado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA, tal como mencionado na Directiva nº 2005/28/CE da Comissão, de 8 de Outubro de 2003.^{56,63}

As Boas Práticas Clínicas constituem um conjunto de requisitos de qualidade, em termos éticos e científicos, reconhecidos a nível internacional, que devem ser respeitados na planificação, na execução, no registo e na notificação dos ensaios clínicos que envolvam a participação dos seres humanos. A observância dessas boas práticas constitui uma garantia de protecção dos direitos, da

segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, bem como da credibilidade desses ensaios.⁵⁷

Os princípios e directrizes de Boas Práticas Clínicas aplicáveis à concepção, realização, registo e notificação de ensaios clínicos encontram-se resumidos seguidamente:⁶³

<u>Secção 1. Boas práticas clínicas</u>	<u>Secção 3. Promotores</u>
<u>Secção 2. Comité de ética</u>	<u>Secção 4. Brochura do Investigador</u>

Tabela 5 - Resumo dos princípios e directrizes das Boas Práticas Clínicas

Secção 1. Boas práticas clínicas

Os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes nos ensaios prevalecerão sempre sobre os interesses da ciência e da sociedade.^{56,63}

Todos os indivíduos envolvidos na realização de ensaios devem ter educação, formação e experiência consentâneas com o desempenho das respectivas tarefas.^{56,63}

Os ensaios clínicos devem ser cientificamente sólidos e orientados por princípios éticos em todos os seus aspectos. Devem ser cumpridos os procedimentos necessários para garantir a qualidade de todos os aspectos dos ensaios.^{56,63}

Os dados não clínicos e clínicos disponíveis sobre um medicamento experimental devem ser adequados para apoiar o ensaio clínico proposto.^{56,63}

Os ensaios clínicos devem ser realizados em conformidade com os “Princípios éticos aplicáveis à investigação médica em seres humanos” constantes da declaração de Helsínquia adoptada pela Assembleia – Geral da Associação Médica Mundial (1996).^{56,63}

O protocolo clínico deve fornecer a definição para a inclusão de participantes num ensaio clínico, a vigilância e a política de publicação.^{56,63}

O investigador e o promotor devem considerar todas as orientações relevantes aplicáveis ao início e à realização do ensaio clínico.^{56,63}

Toda a informação relativa aos ensaios clínicos deve ser registada, tratada e arquivada de forma a permitir a sua notificação, interpretação e verificação exactas protegendo, ao mesmo tempo, a confidencialidade dos registos referentes aos participantes nos ensaios.^{56,63}

Secção 2. Comité de ética

O comité de ética deve salvaguardar os direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes, devendo ser dada atenção especial aos ensaios clínicos que incluem participantes vulneráveis.⁵⁶ O comité de ética deve emitir um parecer antes do início dos ensaios clínicos.¹⁹

A comunicação de informações entre os comités e as autoridades competentes dos Estados-Membros deve ser garantida através de sistemas adequados e eficientes.⁶³

Secção 3. Promotores

O promotor é responsável por implementar e manter um sistema de garantia da qualidade e controlo de qualidade com procedimentos escritos, de forma, a assegurar que os ensaios são conduzidos e os dados obtidos, documentados e reportados em conformidade com o protocolo, boas práticas clínicas e os requisitos regulamentares.⁵⁶

Secção 4. Brochura do investigador

A brochura do investigador é uma compilação dos dados clínicos e não clínicos sobre o medicamento experimental que são relevantes para o estudo em participantes humanos.⁵⁶ A informação contida na brochura do investigador, deve apresentar-se de forma concisa, simples, objectiva, equilibrada e não promocional, permitindo, assim, a um clínico ou investigador compreendê-la e avaliar de forma imparcial os riscos/benefícios da adequação do ensaio clínico proposto. A brochura do investigador deve ser validada e actualizada pelo promotor pelo menos uma vez por ano.⁶³

5.3. Boas Práticas de Fabrico

A qualidade dos medicamentos foi uma preocupação da Organização Mundial de Saúde (OMS) desde a sua fundação. No artigo nº 2 da sua constituição é mencionado que uma das funções da organização é “desenvolver, estabelecer e promover normas internacionais respeitantes aos produtos alimentares, biológicos, farmacêuticos e similares”.⁶⁵

Tendo por base esta função, a OMS publicou as suas primeiras *guidelines* sobre Boas Práticas de Fabrico (BPF). Estas foram desenvolvidas entre 1967-1969 e revistas em 1975.⁶⁵

As *guidelines* da OMS sobre BPF sofreram nova revisão e o seu âmbito foi alargado durante o período de 1989-1990. No fim de 1990 foram aprovadas pelo *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* e publicadas pela OMS em 1992-2003.⁶⁵

A parte I destas *guidelines* contém a filosofia e os elementos essenciais das BPF. A parte II descreve as BPF na produção e no controlo de qualidade. Estas duas partes representam o “core” das *guidelines* publicadas pela OMS. A parte III constitui a primeira iniciativa duma série contínua de aplicações dos princípios das BPF a várias áreas especializadas, como por exemplo, as substâncias activas.⁶⁵

Outra entidade importante na área das BPF foi a “*Pharmaceutical Inspection Convention*” (PIC), mais tarde designada, “*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*” (PIC/S). Esta entidade foi pioneira no campo das inspecções farmacêuticas sobre BPF. Desde a sua criação, que tem sido activa no desenvolvimento e promoção de normas de BPF harmonizadas e de documentos de orientação.⁶⁶ As *guidelines* sobre BPF da OMS serviram de base para o desenvolvimento do “*Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*” da PIC/S, o PIC/S GMP Guide.⁶⁷

No final dos anos 80 / início de 1990 o PIC/S GMP Guide foi adoptado pela União Europeia (EU). Desde essa altura os Guias EU e do PIC/S têm sido desenvolvidos em paralelo sendo, hoje, Guias praticamente idênticos.⁶⁷

A Comunidade Europeia, no âmbito das BPF, pode estabelecer acordos com outros países não pertencentes à Comunidade Europeia, os chamados *Mutual Recognition Agreements* (MRA). Estes acordos providenciam garantia em como normas equivalentes de BPF são aplicadas às partes envolvidas no MRA, removendo a necessidade de inspecções adicionais e re-controlos na importação de medicamentos. Estes acordos são também benéficos para os importadores da União Europeia, uma vez que, podem ter confiança na certificação dos lotes provenientes de um país não pertencente à Comunidade Europeia sem ter que repetir todos os testes analíticos para a certificação dos lotes.⁶⁸

De acordo com os anexos específicos do MRA – relacionados com os medicamentos e BPF – a premissa do MRA é que a União Europeia e o país com o qual foi feito o MRA reconheçam mutuamente:⁶⁸

- As autorizações de fabrico concedidas que sejam relevantes pelas autoridades competentes da outra parte;
- As conclusões das inspecções aos fabricantes realizadas pelos serviços de inspecção relevantes da outra parte;
- A certificação dos fabricantes, relativa à conformidade de cada lote com as suas especificações pela respectiva parte, sem re-controlo na altura da importação.

Actualmente a Comunidade Europeia tem MRA's com o Canadá, Suíça, Nova Zelândia, Austrália e Japão.⁶⁹

Os princípios e directrizes das Boas Práticas de Fabrico dos medicamentos para uso humano e dos medicamentos experimentais para uso humano estão estabelecidos na Comunidade Europeia na Directiva nº 2003/94/CE de 8 de Outubro de 2003 e em Portugal no Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto de 2006.^{26,64}

No que respeita à interpretação destes princípios e directrizes das Boas Práticas de Fabrico, os fabricantes e as Autoridades Competentes devem ter em conta as directrizes circunstanciadas no “Guia das boas práticas de fabrico dos medicamentos e dos medicamentos experimentais” publicado pela Comissão.⁷⁰

Os princípios das Boas Práticas de Fabrico e suas directrizes são aplicáveis a todas as operações que requerem autorização referidas no artigo nº 40 da Directiva nº 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, alterada pela Directiva nº 2004/27/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004.^{71,72}

O Guia de Boas Práticas é apresentado em duas partes com requisitos básicos e anexos específicos. A parte I cobre os requisitos para as Boas Práticas de Fabrico de medicamentos e a parte II cobre os requisitos para as Boas Práticas de Fabrico de substâncias activas.⁷⁰

Os capítulos da parte I sobre os “requisitos básicos” estão em consonância com os princípios definidos na Directiva nº 2003/94/CE de 8 de Outubro de 2003. A parte II foi estabelecida com base na *guideline* ICH Q7a sobre “*active pharmaceutical ingredients*”, que já tinha sido integrada como um anexo no guia de boas práticas para aplicação voluntária em 2001 – Anexo 18. A abrangência da sua aplicação é agora extensiva aos medicamentos de uso humano e veterinário.⁷⁰ Os processos e sistema de gestão de risco descritos na *guideline* ICH Q9 estão transpostos no anexo 20, estando em discussão a transposição da *guideline* ICH Q10 para um anexo 21.⁷³

Do Guia das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos e medicamentos experimentais constam os seguintes anexos:⁷⁰

Anexo 1: Fabrico de medicamentos estéreis	Anexo 11: Sistemas computadorizados
Anexo 2: Fabrico de medicamentos biológicos para uso humano	Anexo 12: Utilização de radiação ionizante no fabrico de medicamentos
Anexo 3: Fabrico de radiofármacos	Anexo 13: Fabrico de medicamentos experimentais
Anexo 4: Fabrico de todos os medicamentos veterinários excepto os medicamentos veterinários imunológicos	Anexo 14: Fabrico de produtos derivados do sangue ou plasma humano
Anexo 5: Fabrico de medicamentos veterinários imunológicos	Anexo 15: Qualificação e validação
Anexo 6: Fabrico de gases medicinais	Anexo 16: Certificação pela pessoa qualificada e libertação de lotes
Anexo 7: Fabrico de produtos à base de plantas	Anexo 17: Libertação paramétrica
Anexo 8: Amostragem de reagentes e material de embalagem	Anexo 18: Boas Práticas de Fabrico para substâncias activas – coberto pela parte II
Anexo 9: Fabrico de líquidos, cremes e pomadas	Anexo 19: Amostras de referência e de retenção
Anexo 10: Fabrico de preparações pressurizadas de aerossolização para inalação	Anexo 20: Gestão de risco em qualidade

Tabela 6 - Anexos do Guia de Boas Práticas de Fabrico

Na parte I são definidos os seguintes princípios para o fabrico de medicamentos:^{64,70}

<u>Capítulo 1. Gestão da Qualidade</u>	<u>Capítulo 5. Fabrico</u>
Garantia da qualidade	Prevenção de contaminação cruzada
Boas práticas de fabrico	Validação
Controlo de qualidade	Matérias primas
Revisão da qualidade do produto	Operações de fabrico: produto intermediário e produto em bulk
Gestão de risco em qualidade	Materiais de embalagem
<u>Capítulo 2. Pessoal</u>	Operações de embalagem
Pessoal chave	Produto acabado
Formação	Materiais rejeitados, recuperados e devolvidos
Higiene pessoal	<u>Capítulo 6. Controlo de qualidade</u>
<u>Capítulo 3. Instalações e Equipamento</u>	Boas práticas de controlo de qualidade laboratorial
Área de fabrico	<u>Capítulo 7. Subcontratação do fabrico e análise</u>
Áreas de armazenamento	O contratante
Áreas de controlo da qualidade	O contratado
Áreas auxiliares	O contrato
Equipamento	<u>Capítulo 8. Reclamações e recolha de produtos</u>
<u>Capítulo 4. Documentação</u>	Reclamações
Documentos requeridos	Recolhas
Fórmula e instruções de processamento	<u>Capítulo 9. Auto-inspecção</u>
Instruções de embalagem	
Registos do fabrico do lote	
Registos da embalagem do lote	
Procedimentos e registos	

Tabela 7 - Princípios das Boas Práticas de Fabrico

Capítulo 1. Gestão da Qualidade⁷⁰

O titular da autorização de fabrico deve fabricar os medicamentos de forma a assegurar que são apropriados ao seu uso, cumprem os requisitos da autorização de introdução no mercado e não expõem os doentes ao risco, devido a segurança, qualidade e eficácia inadequadas. A obtenção deste objectivo de qualidade é da responsabilidade da gestão sénior e requer a participação e compromisso do pessoal

de vários departamentos diferentes e de todos os níveis dentro da empresa, dos fornecedores da empresa e dos distribuidores. Para atingir o objectivo da qualidade de uma maneira fiável deve haver um sistema da garantia da qualidade desenhado de forma exaustiva, correctamente implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabrico e por sua vez o controlo de qualidade. Este deve ser totalmente documentado e a sua eficácia monitorizada. Todas as partes do sistema da garantia da qualidade devem ser adequadamente providas com pessoal competente e equipamento e instalações adequadas e suficientes. Existem responsabilidades legais adicionais para o titular de AIM e para a(s) *Qualified Person(s)*.

Capítulo 2. Pessoal⁷⁰

O estabelecimento e manutenção de um sistema da garantia da qualidade satisfatório e o fabrico correcto de medicamentos dependem das pessoas. Por esta razão deve haver pessoal qualificado suficiente para levar a bom termo todas as tarefas que são da responsabilidade do fabricante. As responsabilidades individuais devem ser claramente compreendidas por cada pessoa e registadas. Todo o pessoal deve ter conhecimento dos princípios de boas práticas de fabrico que os afecta e receber formação inicial e contínua relevante para as suas necessidades, incluindo instruções de higiene.

Capítulo 3. Instalações e Equipamento⁷⁰

As instalações e o equipamento devem estar localizados e ser concebidos, construídos, adaptados e mantidos em moldes adequados às operações a efectuar. A disposição, concepção e utilização das instalações e do equipamento devem processar-se por forma a minimizar o risco de erros e permitir a limpeza e manutenção eficazes no sentido de evitar a contaminação, a contaminação cruzada e, em geral, qualquer efeito indesejável para a qualidade do produto.

Capítulo 4. Documentação⁷⁰

A existência de boa documentação constitui a parte essencial de um sistema de garantia da qualidade. Documentação escrita de forma clara previne erros decorrentes da comunicação oral e permite a rastreabilidade da história do lote. Especificações, fórmula de fabrico, instruções, procedimentos e registos devem estar isentos de erros e disponíveis de forma escrita. A legibilidade dos documentos é de suprema importância.

Capítulo 5. Fabrico⁷⁰

As várias operações de fabrico devem efectuar-se de acordo com instruções e procedimentos previamente definidos e com os princípios das boas práticas de fabrico, de forma a obter produtos com requisitos de qualidade e de acordo com a autorização de fabrico e autorização de introdução no mercado.

Capítulo 6. Controlo de qualidade⁷⁰

O controlo de qualidade é a parte das boas práticas de fabrico referente à amostragem, especificações e análise, assim como, à organização e documentação. O controlo de qualidade assegura que os testes relevantes e necessários são efectuados e que nem os materiais, nem os produtos são libertados sem terem a qualidade adequada. O controlo de qualidade não está confinado às operações laboratoriais, devendo ser envolvido em todas as decisões que possam respeitar à qualidade do produto. A independência do controlo de qualidade da produção é considerada fundamental para um trabalho satisfatório por parte do controlo de qualidade.

Capítulo 7. Subcontratação do fabrico e análise⁷⁰

O contrato de fabrico e análise deve ser correctamente definido, acordado e controlado de forma a evitar mal entendidos que possam resultar num produto ou serviço de qualidade insatisfatória. Deve existir um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça as obrigações de cada parte. O contrato deve especificar claramente, o modo como o responsável pela certificação de lotes deve desempenhar todas as suas responsabilidades.

Capítulo 8. Reclamações e recolha de produtos⁷⁰

Todas as reclamações e outra informação relativas a potenciais defeitos do produto devem ser revistas cuidadosamente de acordo com procedimentos escritos. No sentido de providenciar todas as contingências, e de acordo com o artigo nº 117 da Directiva 2001/83/CE, deve ser concebido um sistema para recolha eficaz e expedito, se necessário, para produtos que apresentam defeito ou suspeitos de apresentarem defeito.

Capítulo 9. Auto-inspecção⁷⁰

O fabricante deve conduzir auto-inspecções no sentido de monitorizar a conformidade com os princípios das Boas Práticas de Fabrico e propor as medidas de correcção necessárias.

Pessoal, instalações, equipamento, documentação, fabrico, controlo de qualidade, distribuição de medicamentos, reclamações, recolhas e auto-inspecção devem ser examinados periodicamente de

acordo com um programa pré-estabelecido de forma a verificar a sua conformidade com os princípios da garantia da qualidade.

As auto-inspecções devem ser conduzidas de maneira independente e detalhada por pessoas competentes da empresa. Auditorias independentes por peritos externos poderão ser úteis.

Devem ser mantidos registos das referidas auto-inspecções, bem como de quaisquer medidas de correcção subsequentes.

Nos Estados Unidos, no âmbito da 21st *Century Initiative*, a FDA apresentou a “*Guidance for Industry – Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*” que descreve um modelo de sistema de gestão da qualidade exaustivo que integra os requisitos dos sistemas da qualidade e da gestão de risco que, uma vez implementado, permite aos fabricantes suportar e sustentar um sistema de gestão da qualidade robusto e consistente com a regulamentação das BPF (CGMP).⁷⁴ Esta *guideline* aplica-se aos fabricantes de produtos farmacêuticos, incluindo os biológicos e de uso veterinário e pode ser útil para os fabricantes de matérias-primas (incluindo substâncias activas).⁷⁴

5.4. Boas Práticas de Distribuição Grossista

Os princípios orientadores dos correctos procedimentos de distribuição foram pela primeira vez consagrados na Directriz Comunitária n.º 94/C63/03, de 1 de Maio de 1994, relativa às Boas Práticas de Distribuição, em cumprimento da Directiva n.º 92/25/CEE, do Conselho, de 31 de Março de 1992, sobre distribuição por grosso de medicamentos de uso humano.^{75,76}

Actualmente, a distribuição grossista farmacêutica é uma actividade licenciada e regulada a nível da Comunidade Europeia através da Directiva n.º 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que altera a Directiva n.º 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano.⁷²

Em Portugal, a actividade de distribuição grossista encontra-se legislada no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, e as Boas Práticas de Distribuição de medicamentos de uso humano e veterinário estão regulamentadas na Portaria n.º 348/98, de 15 de Junho.^{26,75}

As Boas Práticas Distribuição constituem um conjunto de requisitos de qualidade orientadores dos correctos procedimentos de distribuição.

Os requisitos aplicáveis às Boas Práticas de Distribuição são:⁷⁵

1. Pessoal	9. Fornecimentos aos clientes
2. Documentação	10. Devoluções de medicamentos não defeituosos
3. Encomendas	11. Plano de emergência de recolhas
4. Procedimentos	12. Medicamentos falsificados
5. Registos	13. Disposições especiais relativas aos produtos classificados como não comercializáveis
6. Instalações e equipamento	14. Auto-inspecções
7. Recepção	15. Fornecimento de informações aos estados membros sobre a actividade grossista
8. Armazenamento	

Tabela 8 - Requisitos das Boas Práticas de Distribuição

1. Pessoal⁷⁵

Deverá haver um representante da gestão, devidamente habilitado pela Ordem dos Farmacêuticos, para assegurar que o sistema de qualidade seja concretizado e mantido. O pessoal responsável envolvido no armazenamento deve ter competência e experiência e receber formação sobre as tarefas que lhe sejam atribuídas.

2. Documentação⁷⁵

Toda a documentação deve estar acessível às autoridades competentes.

3. Encomendas⁷⁵

Os grossistas apenas podem abastecer-se junto de entidades autorizadas a comercializar por grosso medicamentos.

4. Procedimentos⁷⁵

Deverão existir procedimentos escritos, aprovados, assinados e datados pelo director técnico, que descrevam as várias operações susceptíveis de afectar a qualidade dos produtos ou a actividade de distribuição.

5. Registos⁷⁵

Os registos devem ser efectuados simultaneamente com as operações que lhes dão lugar. Devem ser mantidos registos de todas as transacções e deve ser assegurada a identificação do produto através do número de lote.

6. Instalações e equipamento⁷⁵

As instalações e equipamento devem ser adequados e os dispositivos de monitorização devem estar calibrados.

7. Recepção⁷⁵

A área de recepção deve ser separada da de armazenamento e deve proteger as remessas. As remessas devem ser examinadas e os medicamentos sujeitos a medidas de armazenamento específicas devem ser imediatamente identificados e armazenados de acordo com as instruções escritas e com as disposições legais relevantes.

8. Armazenamento⁷⁵

Os medicamentos devem ser armazenados nas condições especificadas pelo fabricante. A temperatura e a humidade devem ser periodicamente monitorizadas e os registos da temperatura regularmente analisados. As instalações devem estar limpas e sem agentes infestantes, devendo ser adoptadas precauções especiais contra os derrames, roturas, microrganismos e contaminação cruzada, se for caso disso. Deverá existir um sistema que assegure a rotação das existências («primeiro entrado, primeiro saído»), sujeito a verificações periódicas frequentes. Os medicamentos com prazo de validade expirado ou a dois meses de expirar, danificados ou suspeitos de contaminação devem ser separados das existências comercializáveis, numa área claramente separada.

9. Fornecimentos aos clientes⁷⁵

Apenas devem ser efectuados fornecimentos a entidades habilitadas, devendo existir um documento que possibilite determinar a data, o nome, a forma farmacêutica e o lote, a quantidade e o nome e morada do fornecedor e do destinatário. Todos os intervenientes no sistema de distribuição deverão estar em condições de fornecer imediatamente os medicamentos. Os medicamentos devem ser transportados em todo o seu circuito de forma a não perderem a sua identificação, não contaminarem ou sofrerem contaminação e respeitando as condições de segurança e conservação.

10. Devoluções de medicamentos não defeituosos⁷⁵

Os medicamentos devolvidos, sem problemas de qualidade, apenas poderão regressar às existências comercializáveis se cumulativamente se verificar que os contentores originais não foram violados e estão em boas condições, se o prazo de validade for aceitável, se foram armazenados e manuseados respeitando as condições de conservação e se foram examinados e analisados pelo director técnico.

Devem ser mantidos registos das devoluções e o director técnico deve aprovar formalmente a reintegração das mercadorias nas existências.

11. Plano de emergência de recolhas⁷⁵

Deverá existir um procedimento escrito relativo a um plano de emergência para pedidos urgentes e não urgentes de recolha, devendo ser designado pelo director técnico um responsável pela execução e coordenação destes pedidos. A recolha, comunicada por escrito e aprovada pelo titular da autorização de introdução no mercado ou, se for caso disso, pelas autoridades competentes, deve indicar se abrange também o sector retalhista e deve solicitar que os produtos a devolver sejam imediatamente retirados das existências comercializáveis e armazenados numa área separada própria.

12. Medicamentos falsificados⁷⁵

Os medicamentos falsificados devem ser separados dos restantes medicamentos, devendo a sua rotulagem indicar claramente que não se destinam a ser comercializados. As autoridades competentes e o titular da autorização de introdução no mercado do produto devem ser imediatamente informados.

13. Disposições especiais relativas aos produtos classificados como não comercializáveis⁷⁵

Qualquer operação de devolução, rejeição ou recolha e recepção de produtos falsificados deve ser registada, devendo ser adoptada uma decisão formal, documentada e registada sobre o destino destes produtos com a participação do director técnico e, se for caso disso, o titular da autorização de introdução no mercado no processo de tomada de decisões.

14. Auto-inspecções⁷⁵

Devem ser efectuadas e registadas auto-inspecções para monitorizar a implementação e observância das presentes normas.

15. Fornecimento de informações aos estados membros sobre a actividade grossista⁷⁵

Os grossistas que pretendam ou que se encontrem a distribuir medicamentos em Estado(s) Membro(s) que não o que emitiu a autorização para o exercício da actividade devem, mediante pedido das autoridades competentes do(s) restante(s) Estado(s) Membro(s), colocar ao dispor destas todos os dados relacionados com a autorização concedida no Estado membro de origem. Se necessário, as autoridades competentes deste(s) outro(s) Estado(s) membro(s) comunicarão ao grossista eventuais obrigações em termos de serviço público a que estão sujeitos os grossistas que operem nos respectivos territórios.

5.5. Boas Práticas Regulamentares

Segundo a Agência Europeia do Medicamento, as Boas Práticas Regulamentares podem ser definidas como: um sistema de gestão da qualidade para assegurar que os utilizadores dos medicamentos, os requerentes, as autoridades reguladoras, estão satisfeitos com o aconselhamento científico, opiniões, estabelecimento de níveis de resíduos máximos, inspecção e relatórios de avaliação e documentos relacionados, tendo em consideração os requisitos legais e orientações de forma a proteger e promover a saúde humana e veterinária.⁷⁷

As actividades de Boas Práticas Regulamentares não têm enquadramento em legislação específica como acontece em outras áreas da actividade farmacêutica, onde já estão disponíveis Boas Práticas (Fabrico, Distribuição, Laboratório, Clínicas). Em Portugal, o Colégio de Assuntos Regulamentares da Ordem dos Farmacêuticos emitiu um “Guia de Boas Práticas Regulamentares”, em Março de 2004, de forma a colmatar esta ausência. O objectivo do “Guia das Boas Práticas Regulamentares” foi o de “coligir os princípios, regras e processos subjacentes à preparação e gestão dos processos necessários para obtenção e manutenção de autorizações de introdução no mercado de medicamentos e obtenção da sua comparticipação”. Este guia contempla as seguintes actividades de participação:⁷⁸

- Planeamento e preparação do pedido de Autorização de Introdução no Mercado de novos medicamentos;
- Verificação da conformidade com os requisitos legais de materiais de embalagem e promocionais;
- Manutenção da Autorização de Introdução no Mercado;
- Aconselhamento regulamentar;

- Outras áreas como: Farmacovigilância, Preços e Comparticipações, Garantia da Qualidade, Direcção Técnica da actividade de Distribuição Grossista, treino interno e organização e manutenção do arquivo regulamentar.

Ao longo do Guia são descritas mais pormenorizadamente as seguintes actividades:⁷⁸

Capítulo 4. Actividade de Registos e de Regulamentação Farmacêutica	Capítulo 11. Comparticipação e avaliação económica
Capítulo 5. Processo ou dossiê da AIM	Capítulo 12. Gestão de crise
Capítulo 6. Procedimentos de AIM	Capítulo 13. Publicidade
Capítulo 7. Manutenção de AIM	Capítulo 14. Exportação, importação e autorização de utilização especial de medicamentos (AUE)
Capítulo 8. Sistemas de Informação	Capítulo 15. Submissão electrónica de informação regulamentar
Capítulo 9. Sistema de arquivo	Capítulo 16. Dispositivos médicos
Capítulo 10. Vigilância	

Tabela 9 - Actividades do Guia de Boas Práticas Regulamentares

O principal aspecto crítico deste “Guia de Boas Práticas Regulamentares” é não ter sido formalizado com base na concepção de um sistema de gestão / garantia da qualidade. Como tal, as actividades apresentadas não se encontram integradas e foram formalizadas ao nível do procedimento, não se conseguindo visualizar as interacções entre os processos subjacentes. Dado que está descrito ao nível do procedimento, com a enunciação de legislação específica e a proposta de formulários, sofre facilmente desactualizações.

6. SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE E AUTORIDADES REGULAMENTARES / REGULADORAS

6.1. Sistema de Qualidade para Inspectorados no âmbito das Boas Práticas de Fabrico

A compilação de procedimentos comunitários sobre inspecções e troca de informação “*Compilation of Community procedures on inspections and exchange of information*” publicado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em nome da Comissão Europeia, é uma ferramenta para facilitar a cooperação entre os Inspectorados dos Estados Membros, na área das BPF (Boas Práticas de Fabrico), e um meio de atingir a harmonização. Os procedimentos desta compilação providenciam a base para os procedimentos nacionais integrantes do sistema de qualidade dos Inspectorados Nacionais das BPF.⁷⁹

Os conteúdos da “*Compilation of Community Procedures*” são constantemente actualizados, desenvolvidos e acordados, sob a coordenação da EMA, por representantes dos Inspectorados das BPF de cada Estado Membro, incluindo aqueles que apenas supervisionam o fabrico e a importação de medicamentos veterinários. Uma vez estabelecidos, são adoptados pela Comissão Europeia e depois publicados pela EMA em nome desta.⁷⁹

Os Estados Membros são obrigados a cumprir com a “*Compilation of Community Procedures*” de acordo com o artigo nº 3 (1) da Directiva 2003/94/CE de 8 de Outubro de 2003.⁶⁴

A “*Compilation of Community Procedures*” contém procedimentos / documentos relacionados com as seguintes áreas:⁷⁹

- Sistemas da qualidade para os Inspectorados das BPF;
- Procedimentos relacionados com sistemas de alerta rápidos;
- Procedimentos relacionados com as inspecções das BPF;
- Formulários para uso pelos reguladores;
- Procedimentos relacionados com o procedimento centralizado.

O documento relacionado com os sistemas da qualidade “*Quality Systems Framework for GMP Inspectorates*”, especifica os requisitos do sistema da qualidade para os serviços de inspecção farmacêutica nacionais, no âmbito das BPF. O objectivo de adoptar padrões comuns para os requisitos dos sistemas da qualidade permite atingir consistência nos padrões de inspecção entre os Inspectorados

Farmacêuticos Nacionais e consequentemente facilita o reconhecimento mútuo e a confiança mútua nas inspeções efectuadas por essas autoridades.⁷⁹

Os Inspectorados Farmacêuticos Nacionais no âmbito das BPF, a Comissão Europeia, a EMA e a PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*) devem cooperar com a troca de experiências na manutenção e operação de sistemas da qualidade e no desenvolvimento do documento “*Quality Systems Framework for GMP Inspectorates*”.⁷⁹

Os sistemas da qualidade dos Inspectorados Farmacêuticos devem obedecer aos seguintes requisitos:⁷⁹

<u>5. Manual da qualidade</u>	<u>12. Auditorias internas</u>
<u>6. Estrutura administrativa</u>	<u>13. Melhoria da qualidade e acções correctivas/preventivas</u>
<u>7. Organização e gestão</u>	<u>14. Reclamações</u>
<u>8. Documentação e controlo de alterações</u>	<u>15. Emissão e cancelamento de licenças e certificados GMP</u>
<u>9. Registos</u>	<u>16. Manuseamento de suspeitas de defeitos da qualidade e sistema de alerta rápido</u>
<u>10. Procedimentos de inspecção</u>	<u>17. Ligação com o OMCL</u>
<u>11. Recursos de inspecção</u>	<u>18. Sub-contratação e avaliação</u>
	<u>19. Publicações</u>

Tabela 10 - Requisitos dos sistemas da qualidade dos Inspectorados Farmacêuticos

5. Manual da qualidade⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve preparar e manter um manual de qualidade cobrindo os elementos relativos ao sistema de qualidade.

6. Estrutura administrativa⁷⁹

A estrutura, os membros e a operação de um Inspectorado Farmacêutico, no âmbito das BPF, deve permitir cumprir com os objectivos da gestão da qualidade e assegurar que a imparcialidade é salvaguardada. O Inspectorado Farmacêutico deve implementar uma política que distinga entre o processo de inspecção, o processo de emissão das autorizações de fabrico em BPF e serviço de aconselhamento aos clientes.

7. Organização e gestão⁷⁹

A gestão sénior de um Inspectorado Farmacêutico deve comprometer-se com os princípios do sistema de qualidade, assegurando o estabelecimento da política da qualidade. A responsabilidade, autoridade e a hierarquia deve ser claramente definida e documentada. O Inspectorado Farmacêutico deve ter os recursos suficientes e deve assegurar que o pessoal tem competência, qualificações e formação para desempenhar as suas funções. O sistema deve ser periodicamente revisto.

8. Documentação e controlo de alterações⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve estabelecer e manter um sistema de controlo da documentação relacionada com a inspecção. O sistema da documentação deve assegurar que quaisquer alterações aos documentos são efectuadas de uma maneira controlada e convenientemente autorizada.

9. Registos⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve estabelecer e manter um sistema de registos relacionados com as suas actividades que esteja em conformidade com a regulamentação existente.

10. Procedimentos de inspecção⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve conduzir inspecções repetidas aos fabricantes e /ou distribuidores e deve emitir relatórios da inspecção de acordo com requisitos nacionais e da Comunidade Europeia, como apropriado. O Inspectorado Farmacêutico deve ter procedimentos documentados e deve rever as inspecções após terminarem no sentido de assegurar o cumprimento dos requisitos.

11. Recursos de inspecção⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve ter o pessoal, os recursos e o equipamento disponíveis e adequados de forma a cumprir as suas obrigações eficientemente e eficazmente.

12. Auditorias internas⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve conduzir auditorias internas periódicas documentadas às suas operações para avaliar a conformidade com os requisitos do sistema da qualidade.

13. Melhoria da qualidade e acções correctivas/preventivas⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve estabelecer e manter indicadores da qualidade relacionados com as suas actividades e um procedimento para a investigação de não conformidades que são identificadas durante auditorias internas e externas às suas actividades, devendo implementar e verificar as acções correctivas.

15. Reclamações⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve estabelecer e manter um procedimento de gestão de reclamações que inclua a implementação e verificação de acções correctivas.

15. Emissão e cancelamento de licenças e certificados GMP⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve estabelecer e manter um sistema para emissão e cancelamento de licenças e certificados de BPF ou para aconselhamento acerca da emissão ou cancelamento de licenças e certificados de BPF, como apropriado.

16. Manuseamento de suspeitas de defeitos da qualidade e sistema de alerta rápido⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve estabelecer e manter um sistema para manusear relatórios de suspeitas de defeitos de qualidade dos medicamentos, emissão de alertas rápidos e manutenção e actualização de uma lista de todas as recolhas efectuadas.

17. Ligação com o OMCL⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve estabelecer e manter uma ligação com os OMCL's (*Official Medicines Control Laboratory*) do seu país de forma a trocar informação relativa à qualidade dos medicamentos que estão no mercado.

18. Sub-contratação e avaliação⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve realizar com frequência as inspecções para as quais é responsável, podendo sub-contratar algum deste trabalho, no entanto, não pode sub-contratar nenhuma das suas responsabilidades. O pessoal ou organizações sub-contratados deve ter competência, e deve ser livre de qualquer pressão comercial ou financeira, devendo ser independente das organizações que vai inspeccionar. O pessoal sub-contratado deve ser liderado pelo inspector líder.

19. Publicações⁷⁹

O Inspectorado Farmacêutico deve ter à sua disposição uma lista actualizada de fabricantes licenciados e / ou distribuidores.

6.2. Sistema de Gestão da Qualidade da Agência Europeia do Medicamento

Em 1997, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) decidiu implementar um sistema de gestão da qualidade integrado (IQM) de forma a aumentar a satisfação de todos os seus parceiros (doentes, consumidores, profissionais de saúde, proprietários de animais, Estados Membros, instituições da União Europeia, indústria e colaboradores da EMA).⁸⁰

Em 2000, iniciou-se um programa de *benchmarking* de forma a assegurar a qualidade das tarefas das autoridades competentes. O objectivo visou identificar os factores mais importantes na implementação de um sistema de gestão da qualidade respeitante às Boas Práticas Regulamentares.

O *benchmarking* dos sistemas de gestão das autoridades competentes europeias para assegurar a qualidade da autorização e supervisão dos medicamentos para uso humano e veterinário deve ter como resultado a selecção inovadora e harmonizada de boas práticas e a harmonização aproximada dos indicadores de desempenho.⁸¹

O sistema de gestão da qualidade da EMA foi desenhado tendo como base o modelo da *European Foundation for Quality Management* (EFQM) e a experiência com as Normas ISO e *Kaizen*, sendo a sua estrutura muito similar ao recomendado pela Norma ISO 9001:2008 e Norma ISO 9004:2000 (ver Tabela 11). Os pontos de não correspondência directa entre o sistema de gestão da qualidade da EMA e a Norma ISO 9001:2008 relacionam-se com o estabelecimento explícito da missão da Agência, a aplicação da estratégia de gestão do risco e da gestão da informação, a relação com parceiros e fornecedores e a gestão de recursos naturais.⁸⁰

EMA	Req.	Req.	ISO 9001:2008
Missão	1.		-----
Política da qualidade	2.	5.3	Política da qualidade
Sistema IQM da EMA	3.	4 4.1	Sistema de gestão da qualidade Requisitos gerais
Documentação do Sistema IQM da EMA	4.	4.2 4.2.1 4.2.2 4.2.3 4.2.4	Requisitos da documentação Generalidades Manual da qualidade Controlo dos documentos Controlo de registos
Responsabilidade da gestão da EMA	5.	5	Responsabilidade da gestão

Comprometimento da gestão	5.1	5.1 5.2 5.3. 5.4 5.4.1 5.4.2 5.5 5.5.1 5.5.2 5.5.3	Comprometimento da gestão Focalização no cliente Política da qualidade Planeamento Objectivos da qualidade Planeamento do sistema de gestão da qualidade Responsabilidade, autoridade e comunicação Responsabilidade e autoridade Representante da gestão Comunicação interna
Revisão pela Gestão	5.2	5.6 5.6.1 5.6.2 5.6.3	Revisão pela Gestão Generalidades Entrada para a revisão Saída da revisão
Gestão de risco no âmbito da Agência – ARM	5.3		-----
Gestão de recursos	5.4	6 6.1	Gestão de recursos Provisão de recursos
Recursos Humanos	5.5	6.2 6.2.1 6.2.2	Recursos humanos Generalidades Competência, consciencialização e formação
Infraestrutura	5.6	6.3	Infraestrutura
Ambiente de trabalho	5.7	6.4	Ambiente de trabalho
Informação	5.8		-----
Parceiros e fornecedores	5.9		-----
Recursos naturais	5.10		-----
Recursos financeiros e compra	5.11	7.4.1	Processo de compra
Serviços / Tarefas da EMA (Output/ products)	6.	7.1	Planeamento da realização do produto
Processos relacionados com os parceiros	7.	7.2 7.2.1 7.2.2 7.2.3	Processos relacionados com o cliente Determinação dos requisitos relacionados com o produto Revisão dos requisitos relacionados com o produto Comunicação com o cliente
Concepção e desenvolvimento	8.	7.3 7.3.1 7.3.2 7.3.3 7.3.4 7.3.5 7.3.6 7.3.7	Concepção e desenvolvimento Planeamento da concepção e desenvolvimento Entradas para concepção e desenvolvimento Saídas da concepção e desenvolvimento Revisão da concepção e desenvolvimento Verificação da concepção e desenvolvimento Validação da concepção e desenvolvimento Controlo de alterações na concepção e desenvolvimento
Propriedade relacionada com os parceiros	9.	7.5.4	Propriedade do cliente
Medição, Análise e melhoria	10.	8 8.1 8.2 8.2.1	Medição, análise e melhoria Generalidades Monitorização e medição Satisfação do cliente
Monitorização e medição dos processos	11.	8.2.3	Monitorização e análise dos processos
Monitorização e medição do produto/output	12.	8.2.4	Monitorização e medição do produto
Controlo do produto/output não conforme	13.	8.3	Controlo do produto não conforme
Análise de dados	14.	8.4	Análise de dados

Melhoria	15.	8.5	Melhoria
Melhoria contínua	15.1	8.5.1	Melhoria contínua
Acções correctivas e preventivas	15.2	8.5.2	Acções correctivas
		8.5.3	Acções preventivas
Auditorias internas	15.3	8.2.2	Auditoria interna
Papéis e funções chave	15.4	5.5.1	Responsabilidade e autoridade
Estrutura documentada do sistema IQM e Manual IQM	16.	4.2	Requisitos da documentação
		4.2.1	Generalidades
		4.2.2	Manual da qualidade
		4.2.3	Controlo dos documentos
		4.2.4	Controlo de registos

Tabela 11 - Correspondência entre as cláusulas do sistema de gestão da qualidade da Agência Europeia do Medicamento e da Norma ISO 9001:2008

Abreviaturas: Req – Requisitos; EMA - Agência Europeia do Medicamento; IQM - *Integrated Quality Management System*.

6.3. Sistema de Gestão da Qualidade da *Food and Drug Administration*

Em Junho de 2003, a FDA constituiu um subcomité, no âmbito da iniciativa “*Pharmaceuticals for the 21st Century – A Risk-based Approach*” para desenvolver um sistema de qualidade aplicado às actividades regulamentares e da qualidade do produto farmacêutico.⁸² O trabalho do subcomité resultou na publicação da Norma “SMG 2020 *FDA Quality Systems Framework for Internal Activities*”, cujos requisitos se apresentam na Tabela 12.

FDA	Req.	Req.	ISO 9001:2008
Infraestrutura do sistema de qualidade	0.	4	Sistema de gestão da qualidade
Definição do âmbito do sistema de qualidade	0.1.	4.1	Requisitos gerais
Concepção do sistema de qualidade para cumprir os requisitos	0.2		
Documentação do sistema de qualidade	0.3	4.2	Requisitos da documentação
		4.2.1	Generalidades
		4.2.2	Manual da qualidade
		4.2.3	Controlo dos documentos
		4.2.4	Controlo de registos
Gestão estratégica	1.	5	Responsabilidade da gestão
Revisão da eficácia do sistema	1.2	5.6	Revisão pela Gestão
		5.6.1	Generalidades
		5.6.2	Entrada para a revisão
		5.6.3	Saída da revisão
Identificação de clientes e produtos/serviços	1.3	5.2	Focalização no cliente
Estabelecimento de políticas, objectivos e planos	1.4	5.3.	Política da qualidade
		5.4	Planeamento
		5.4.1	Objectivos da qualidade

		5.4.2	Planeamento do sistema de gestão da qualidade
Estrutura da organização	1.5	5.5 5.5.1 5.5.2 5.5.3	Responsabilidade, autoridade e comunicação Responsabilidade e autoridade Representante da gestão Comunicação interna
Gestão de recursos	2.	6 6.1	Gestão de recursos Provisão de recursos
Desenvolvimento do pessoal	2.1	6.2 6.2.1 6.2.2	Recursos humanos Generalidades Competência, consciencialização e formação
Aquisição de bens e serviços	2.2	7.4.1	Processo de compra
Controlo do trabalho subcontratado	2.3	4.1	Requisitos gerais
Abastecimento e manutenção do equipamento	2.4	6.3	Infraestrutura
Fornecimento de serviços de suporte	2.5	6.3	Infraestrutura
Gestão do Ciclo de Vida	3.	7	Realização do produto
Planeamento do trabalho	3.1	7.1	Planeamento da realização do produto
Concepção de novos produtos, serviços, e processos	3.2	7.3 7.3.1 7.3.2 7.3.3 7.3.4 7.3.5 7.3.6 7.3.7	Concepção e desenvolvimento Planeamento da concepção e desenvolvimento Entradas para concepção e desenvolvimento Saídas da concepção e desenvolvimento Revisão da concepção e desenvolvimento Verificação da concepção e desenvolvimento Validação da concepção e desenvolvimento Controlo de alterações na concepção e desenvolvimento
Aceitação do trabalho	3.3	7.2 7.2.1 7.2.2 7.2.3	Processos relacionados com o cliente Determinação dos requisitos relacionados com o produto Revisão dos requisitos relacionados com o produto Comunicação com o cliente
Desenvolvimento de trabalho sob condições controladas	3.4	7.5 7.5.1 7.5.3 7.5.4 7.5.5 7.6	Produção e fornecimento do serviço Controlo da produção e do fornecimento do serviço Identificação e rastreabilidade Propriedade do cliente Preservação do produto Controlo do equipamento de monitorização e de medição
Detecção de problemas antes da libertação do produto/serviço	3.5	8.3	Controlo do produto não conforme
Avaliação do sistema de qualidade	4.	8.4	Análise de dados
Monitorização e medição de métricas seleccionadas	4.1	8.2.1 8.2.3 8.2.4	Satisfação do cliente Monitorização e análise dos processos Monitorização e medição do produto
Gestão de problemas	4.2	8.3	Controlo do produto não conforme
Análise de dados estatísticos	4.3	8.4	Análise de dados
Avaliação das consequências	4.4	8.5.2 8.5.3	Ações correctivas Ações preventivas
Realização de auditorias	4.5	8.2.2	Auditoria interna
Encaminhamento de problemas recorrentes	4.6	8.3	Controlo do produto não conforme

Antecipação de problemas	4.7	8.5.2 8.5.3	Acções correctivas Acções preventivas
Implementação de melhorias	4.8	8.5 8.5.1	Melhoria Melhoria contínua

Tabela 12 - Correspondência entre as cláusulas do sistema de gestão da qualidade da *Food and Drug Administration* e da Norma ISO 9001:2008

Abreviaturas: FDA – *Food and Drug Administration*; Req – Requisitos

7. TENDÊNCIAS ACTUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS: Q8 & Q9 & Q10 & Q11

A *guideline* ICH Q10 “*Pharmaceutical Quality Systems*” de 4 de Junho de 2008, foi desenvolvida de forma a descrever os sistemas modernos de qualidade necessários para estabelecer e manter um estado de controlo capaz de assegurar a obtenção de um produto com qualidade e facilitar a melhoria contínua, ao longo do ciclo de vida de um produto.⁸³

O desenvolvimento da *guideline* ICH Q10 teve por base os requisitos descritos nos vários documentos, abaixo mencionados, relacionados com sistemas de qualidade e o seu objectivo é atingir a harmonização dos sistemas de qualidade nas diferentes regiões:⁸³

- ISO 9000: Sistemas de Gestão da Qualidade, Fundamentos e Vocabulário;
- ISO 9001: Sistemas de Gestão da Qualidade, Requisitos;
- ISO 9004: Sistemas de Gestão da Qualidade, Linhas de Orientação para a Melhoria do Desempenho;
- Eudralex Volume 4: “*Medicinal Product for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice*”;
- ICH Q7a: “*Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*”;
- USA FDA: “*Draft Guidance for Industry Concerning Quality Systems Approach to Pharmaceutical current Good Manufacturing Practice Regulations*”;
- ISO 13485:2003: “*Medical Devices – Quality management systems; Requirements for regulatory purposes*”.

Esta *guideline* contribuiu para complementar as BPFs existentes através da descrição de elementos específicos dos sistemas de qualidade e gestão de responsabilidades. A ICH Q10 fornece um modelo harmonizado para um sistema de gestão da qualidade eficaz para a indústria farmacêutica (sistema de qualidade farmacêutica), encorajando a abordagem regulamentar baseada na ciência e no risco em cada fase do ciclo do medicamento e como tal promovendo a inovação e a melhoria contínua ao longo de todo o ciclo do medicamento.^{31,83}

A ICH Q10 é para ser utilizada em conjunto com os requisitos regionais aplicáveis às BPF e facilita a implementação da *guideline* ICH Q8 (R2) “*Pharmaceutical Development*” e da *guideline* ICH Q9

“*Quality Risk Management*”, permitindo uma melhor implementação dos princípios descritos nestas *guidelines*.³¹

A *guideline* ICH Q8 “*Pharmaceutical Development*” criou a oportunidade às empresas de demonstrar um aumento do conhecimento do desempenho do produto através da aplicação de uma abordagem científica ao produto e desenvolvimento do processo.³⁰

Esta abordagem reduz a incerteza e permite:³⁰

- Facilitar decisões regulamentares baseadas no risco;
- Permitir melhorias sem a necessidade de uma revisão regulamentar;
- Controlar a qualidade em tempo real, reduzindo o tempo de libertação do produto –*Process Analytical Technology* (PAT)

A *guideline* ICH Q9 “*Quality Risk Management*” providencia princípios e exemplos de ferramentas de gestão do risco que podem ser aplicados em diferentes aspectos da qualidade farmacêutica. A qualidade do risco é um processo sistemático para a avaliação, controlo, comunicação do risco e revisão dos riscos relacionados com a qualidade do medicamento ao longo do seu ciclo de vida.⁴⁵

As etapas a considerar na gestão do risco são:⁴⁵

- Identificação do risco;
- Avaliação do risco;
- Eliminação do risco;
- Comunicação.

Os princípios da gestão de risco podem ser aplicados, não apenas ao ambiente de fabrico, mas também em conexão com o desenvolvimento farmacêutico e preparação da parte da qualidade dos dossiers de Autorização de Introdução no Mercado. Adicionalmente a *guideline* também se aplica às autoridades Regulamentares nos campos da avaliação farmacêutica da parte da qualidade do dossier da Autorização de Introdução no Mercado, inspecções de BPF e manuseamento de suspeitas de defeitos da qualidade.⁴⁵

Na Figura 11 encontra-se a representação do modelo do sistema de qualidade farmacêutica descrito na *guideline* ICH Q10.³¹



Figura 11 - Sistema de qualidade farmacêutico (Q10)

Fonte: Traduzido da Q10

Os princípios e conceitos incluídos nas *guidelines* ICH Q8 “*Pharmaceutical Development*”, ICH Q9 “*Quality Risk Management*” e ICH Q10 “*Pharmaceutical Quality Systems*” estão a ser também considerados no âmbito do desenvolvimento da *guideline* ICH Q11 “*Development and Manufacture of Drug Substances*”. A ICH Q11 está a ser desenvolvida com o objectivo de harmonizar os princípios técnicos e científicos relevantes relacionados com a concepção, desenvolvimento e fabrico de substâncias activas (entidades químicas e entidades biotecnológicas / biológicas). A necessidade de elaboração desta *guideline* surgiu da existência de orientações limitadas sobre o tipo e conteúdo da informação que deveria ser submetida nos dossiers regulamentares (secções do CTD S 2.2 – S 2.6) relativa à descrição, justificação do desenvolvimento e processos de fabrico das substâncias activas.⁸⁴

8. CONCLUSÃO DO CAPÍTULO I

No Capítulo I foi efectuada uma revisão exaustiva dos contributos teóricos existentes relativos ao enquadramento conceptual dos sistemas de gestão da qualidade e evolução do quadro de regulação do medicamento e sua correlação, às actividades de regulação e avaliação do medicamento e experiências na área farmacêutica relativas à implementação de sistemas da qualidade.

Desta forma, abaixo, são mencionados os principais resultados encontrados:

- Obtenção de informação sobre os princípios e requisitos aplicáveis aos sistemas de gestão da qualidade modernos, nomeadamente os que constam dos referenciais normativos ISO 9000;
- Determinação dos princípios gerais e requisitos mais importantes aplicáveis às actividades de regulação e avaliação do medicamento;
- Análise de exemplos existentes na área do medicamento entre a integração de requisitos aplicáveis aos sistemas da qualidade e requisitos aplicáveis às actividades de regulação e avaliação do medicamento – Boas Práticas, sistemas de gestão da qualidade das Entidades Reguladoras e a *guideline* Q10 “*Pharmaceutical Quality Systems*”.

Estes resultados permitiram configurar um quadro de análise para fundamentar a elaboração de uma proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares. É neste contexto que se reuniu e analisou as questões de ordem prática colocadas na elaboração da referida Norma:

Objecto e âmbito da proposta de Norma

1. Uma das questões relaciona-se com o campo de aplicação da Norma a propor: se deveria englobar as actividades de regulação e avaliação do medicamento aplicáveis ao ciclo completo do medicamento ou se deveria apenas contemplar parte das actividades de regulação e avaliação do medicamento, como por exemplo, a Autorização de Introdução no Mercado e/ou Ensaios Clínicos e/ou Farmacovigilância, etc.
 - **Opção 1:** No caso do campo de aplicação abranger o ciclo completo do medicamento, todas as actividades de regulação e avaliação estariam integradas, não sendo necessário abordar as interacções entre os processos das actividades contempladas na Norma e os

processos das actividades não contempladas. No entanto, nesta abordagem, iriam surgir algumas dificuldades na identificação e integração de todos requisitos aplicáveis às actividades.

- **Opção 2:** No caso do campo de aplicação abranger duas ou três actividades de regulação e avaliação do medicamento, a identificação e integração dos requisitos seria mais fácil, no entanto, teriam que ser contempladas as interacções com os processos relativos às actividades que foram excluídas.

A opção seleccionada para este projecto foi a **Opção 2**. O âmbito da Norma enquadra as actividades de Ensaio Clínicos, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância.

2. Outra questão que se colocou na definição do âmbito da Norma a propor foi a perspectiva a abordar. A Norma poderá ser elaborada numa perspectiva de utilização pelas Autoridades Competentes ou pela Indústria Farmacêutica. Consoante a perspectiva seleccionada, a definição dos requisitos irá ser diferente, principalmente no que concerne ao seu conteúdo dado que as actividades referentes a um mesmo requisito serão diferentes.

Foi seleccionada a perspectiva da **Indústria Farmacêutica**.

Requisitos

Da análise das Boas Práticas existentes e das experiências de implementação de sistemas de gestão da qualidade pelas Autoridades, pode-se concluir que a globalidade dos requisitos da Norma ISO 9001:2008 são aplicáveis, no entanto, tem que se considerar os princípios da “gestão do risco” e da “abordagem baseada no conhecimento científico” aplicados a todo o âmbito da Norma.

Os requisitos que passam pelo estabelecimento da política da qualidade, melhoria contínua do sistema de gestão da qualidade, determinação e cumprimento dos requisitos do cliente, aumento da satisfação do cliente, monitorização dos processos serão formalizados, uma vez que não se encontram estabelecidos formalmente nas actuais Boas Práticas. O âmbito da focalização no cliente será alargado para incluir também os parceiros de negócio.

O requisito da “realização do produto” deverá ser definido tendo por base a identificação clara dos processos regulamentares relativos às actividades de Ensaio Clínico, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância.

Da análise exposta é possível concluir o estabelecimento de uma Norma relacionada com as Boas Práticas Regulamentares que integre os requisitos da Norma ISO 9001:2008 e as orientações da ISO 9004 e os requisitos das actividades de regulação e avaliação do medicamento aplicáveis às actividades de Ensaio Clínico, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância. Este referencial deve solucionar os factores críticos do actual “Guia das Boas Práticas Regulamentares” da Ordem dos Farmacêuticos, devendo enquadrar procedimentos em permanente mudança e que contemplar requisitos como auditorias, acções correctivas, preventivas e melhoria contínua.

A **Figura 12** representa a localização da Norma de Boas Práticas Regulamentares na estrutura documental, relacionando a sua posição com o nível da legislação e regulamentação e com os níveis da documentação subjacentes à implementação de um sistema de gestão da qualidade moderno e robusto.

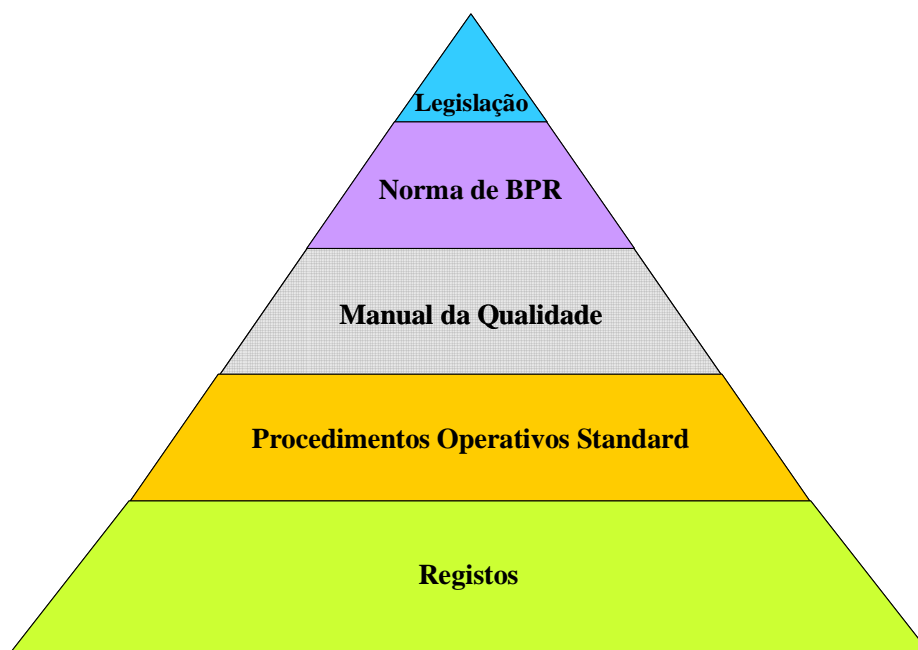


Figura 12 - Localização da Norma de Boas Práticas Regulamentares na estrutura documental

Abreviaturas: BPR - Boas Práticas Regulamentares

CAPÍTULO II • METODOLOGIA

Neste Capítulo, pretende-se expor o desenvolvimento do processo de investigação utilizado no âmbito desta dissertação de mestrado. O planeamento e a execução fazem parte de um processo sistematizado que compreende as seguintes etapas:⁸⁵

1- Identificação do Campo de Investigação

O Sistema de Avaliação e Supervisão dos Medicamentos evoluiu de forma acelerada, num contexto de harmonização técnica, não permitindo a necessária reflexão sobre o modelo de integração das várias actividades de regulação e avaliação do medicamento e das entidades envolvidas.

A identificação do campo de investigação surgiu da necessidade de uma análise comparativa dos modelos regulamentares vigentes e da necessidade da sua articulação com a implementação de sistemas de gestão da qualidade de acordo com a família das Normas ISO 9000.

Mais concretamente, a questão envolve a definição da estrutura de um sistema de gestão da qualidade aplicado às Boas Práticas Regulamentares, situando-se em nível comparável ao do Guia Europeu “Guia das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos” no quadro das Boas Práticas de Fabrico, ou seja, a um nível superior ao nível básico dos procedimentos. De forma a contextualizarmos melhor o campo de investigação e de resolução do problema, encontra-se na figura seguinte, representada na forma de pirâmide a correspondência entre a estrutura das Boas Práticas de Fabrico, Sistema de Regulamentação do Medicamento e implementação de um sistema de gestão da qualidade de acordo com a Norma ISO 9001:2008.

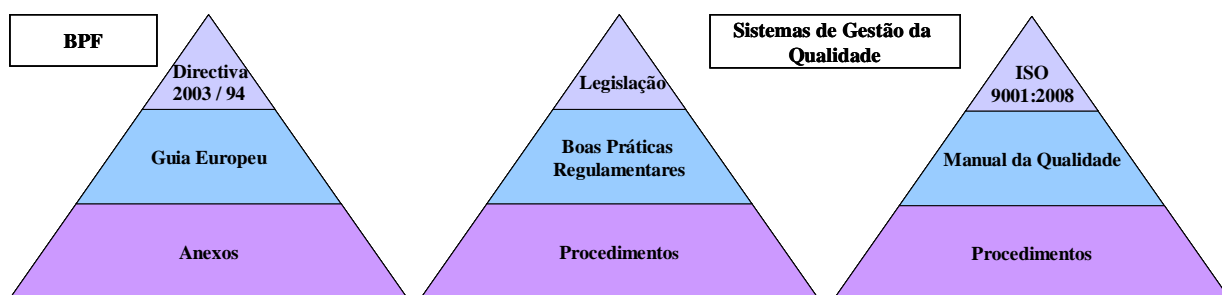


Figura 13 – Correspondência entre a estrutura das Boas Práticas de Fabrico, Sistema de Regulamentação do Medicamento e sistema de gestão da qualidade de acordo com a Norma ISO 9001:2008

Abreviaturas: BPF – Boas Práticas de Fabrico

O campo de investigação subjacente ao projecto considerado, recorre à integração de conceitos, estratégias e experiências em curso desde as iniciativas da FDA, PIC/S, EMA, INFARMED I.P. e MHRA entre outros, analisando ainda a experiência do documento da Ordem dos Farmacêuticos sobre Boas Práticas Regulamentares e respectivas insuficiências (nomeadamente nível actual de incapacidade parcial na adaptação permanente, requerida de acordo com os ciclos de auditoria interna, acções preventivas e melhoria contínua tradicionais e comuns aos sistemas de gestão da qualidade), propondo um modelo conceptual alternativo, tomando como sujeitos-alvo do campo de análise, a indústria farmacêutica a operar em Portugal e em outros países, bem como o posicionamento evolutivo das autoridades reguladoras.

2- Recolha de Informação Preliminar – Revisão da Literatura

Após a identificação do campo de investigação, segue-se a recolha de informação preliminar através da revisão da literatura sobre o tema com o objectivo de determinar o *estado da arte*, definir os problemas específicos para a investigação e delinear possíveis variáveis que possam influenciar o problema.

Nesta fase, procedeu-se ao levantamento e análise do que já foi publicado sobre:

- Enquadramento conceptual dos sistemas de gestão da qualidade;
- Evolução do quadro de regulação do medicamento no Sistema Europeu e Norte-Americano nas suas diferentes fases e correlação com a evolução histórica dos sistemas de gestão da qualidade;
- Sistemas de gestão da qualidade e actividades desenvolvidas no sector do medicamento (Boas Práticas de Laboratório, Boas Práticas Clínicas, Boas Práticas de Fabrico, Boas Práticas de Distribuição Grossista e as Boas Práticas Regulamentares da Ordem dos Farmacêuticos);
- Sistemas de gestão da qualidade e Autoridades Regulamentares/ Reguladoras, nomeadamente o sistema de gestão da qualidade integrado da EMA e FDA e os sistemas de gestão da qualidade dos inspetorados farmacêuticos no âmbito das Boas Práticas de Fabrico;
- Tendências actuais e perspectivas de futuro – *guidelines* ICH Q8 & Q9 & Q10 & Q11.

A análise da literatura permitiu traçar um quadro teórico para suportar o desenvolvimento da pesquisa e contribuir para a análise e discussão dos resultados da pesquisa.

A revisão da literatura é apresentada no Capítulo I desta dissertação.

3- Definição do Problema em Investigação

Considerando a análise da literatura sobre a temática, foi necessário reflectir nesta etapa, sobre o problema em investigação, particularmente na sua relevância e pertinência no sentido de o formular o melhor possível. O processo de investigação depende da definição concreta do problema para que seja possível encontrar a sua resolução. A definição do problema subjacente a esta investigação é a seguinte:

“Concepção da estrutura e funcionamento das Boas Práticas Regulamentares de acordo com os princípios e requisitos subjacentes a um Sistema de Gestão da Qualidade”.

O problema encontra-se também definido na “Introdução”.

4- Delineamento dos Objectivos Gerais e Específicos a serem Investigados

A definição dos objectivos gerais e específicos sintetizam o que se pretende alcançar com a pesquisa. O objectivo geral é síntese do que se pretende alcançar e os objectivos específicos são o desdobramento do objectivo geral. A definição dos objectivos gerais e específicos subjacentes a esta investigação é a seguinte:

Objectivos gerais:

“Validar” um modelo de análise capaz de permitir identificar factores críticos na actividade de regulação e avaliação do medicamento perspectivando a adopção de um sistema de gestão da qualidade específico a este conjunto de actividades (Boas Práticas Regulamentares) partindo de experiências internacionais na área (Agência Europeia do Medicamento, *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., Ordem dos Farmacêuticos) e das tendências actuais no domínio dos sistemas de gestão da qualidade.

Objectivos específicos:

Pretende-se propor um corpo de princípios e requisitos que deverão constituir base para uma Norma de Boas Práticas Regulamentares, capaz de enquadrar procedimentos em permanente mudança, de acordo com o princípio da melhoria contínua dos sistemas de gestão da qualidade, descrito nas Normas ISO 9001 e ISO 9004. Para tal, será necessário:

- Identificar os princípios / requisitos aplicáveis às actividades de avaliação e regulação do medicamento;
- Identificar os processos regulamentares necessários para a realização das actividades (Boas Práticas Regulamentares);
- Aplicar os princípios / requisitos de gestão da qualidade da Norma ISO 9001 e Norma ISO 9004 (abordagem por processos, responsabilidade da gestão, gestão de recursos, medição, análise e melhoria contínua) a um conjunto de actividades de regulação e avaliação do ciclo de vida do medicamento (Boas Práticas Regulamentares).

Os objectivos gerais e específicos encontram-se também definidos na “Introdução”.

5- Formulação da Hipótese

Nesta etapa, procedeu-se à indicação da hipótese que orienta o desenvolvimento da investigação que se descreve seguidamente:

“As Boas Práticas Regulamentares devem ser capazes de dar resposta aos novos desafios inerentes a modernos sistemas de gestão da qualidade, associando a introdução de acções preventivas e correctivas, aos princípios da auditoria interna, melhoria contínua e comprovação externa (auditoria externa / inspecção)”.

No limite as Boas Práticas Regulamentares devem constituir uma norma relativamente permanente, com horizonte temporal definido em função de auditorias internas / externas, capazes de integrarem procedimentos operacionais em permanente adaptação à evolução legislativa, normativa e regulamentar, na área do medicamento.

6- Design da Metodologia a Aplicar

Nesta etapa, foi desenhada a estratégia de pesquisa utilizada tendo por base os objectivos e a hipótese em estudo.

A metodologia utilizada pressupõe:

- A apresentação contextualizada de uma proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares de acordo com um modelo compatível com a arquitectura de um sistema de gestão da qualidade aplicável às actividades de regulação e avaliação do medicamento;

- Circulação de um questionário detalhado para recolha de percepção e nível de análise na indústria farmacêutica do impacto da proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares (“validação” da Norma de Boas Práticas Regulamentares);
- Hierarquização dos dados recolhidos de forma a estabelecer um quadro de análise que permita obter dados relativamente à “validação” da Norma de Boas Práticas Regulamentares.

Os detalhes relativos à metodologia como população, amostragem, instrumento de recolha de dados, recolha de dados e sua análise estão descritos no Capítulo IV.

7- Elaboração de uma Proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares

No Capítulo I foi efectuada uma revisão exaustiva de todos os contributos teóricos existentes na área dos sistemas de gestão da qualidade e do quadro legislativo e regulamentar do medicamento que permitiram uma maior capacidade para fundamentar a elaboração de uma proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares. Assim, nesta etapa, é apresentada uma proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares de acordo com um modelo compatível com a arquitectura de um sistema de gestão da qualidade de acordo com a Norma ISO 9001 e ISO 9004 aplicável às actividades de regulação e avaliação do medicamento.

A proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares é apresentada no Capítulo III desta dissertação.

8- Desenvolvimento do Questionário de “validação” da Norma de Boas Práticas Regulamentares

Para a concepção metodológica do presente projecto recorreu-se à aplicação de um questionário de administração directa. A construção do questionário fundamentou-se nos factores críticos da análise da literatura inicial, tendo as variáveis sido identificadas com base nos requisitos da proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares. O questionário foi desenvolvido com o objectivo de “validar” a proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares.

Os detalhes relativos à concepção do questionário encontram-se no Capítulo IV.

9- Recolha de Dados, Análise e Discussão

Após a aplicação dos questionários surgiu a necessidade de tratamento da informação e sistematização dos dados recolhidos, para assim, ser possível responder às questões colocadas nos objectivos da investigação.

Procedeu-se ao tratamento estatístico dos dados, análise e discussão. A análise dos dados é suportada por gráficos e tabelas. Na análise e discussão é estabelecida a relação entre os resultados obtidos, o objecto de estudo (Norma de Boas Práticas Regulamentares) e o enquadramento teórico apresentado na revisão da literatura.

Os detalhes relativos a esta etapa encontram-se no Capítulo IV.

10- Questões de Investigações Respondidas

Após a análise e discussão dos resultados obtidos é demonstrado se os objectivos e hipótese propostos foram confirmados ou rejeitados.

11- “Validação” da Norma de Boas Práticas Regulamentares

A partir dos resultados obtidos é apresentada uma síntese dos principais argumentos que permitem ou não a “validação” da Norma de Boas Práticas Regulamentares.

Os detalhes relativos à “validação” da Norma de Boas Práticas Regulamentares são parte integrante da conclusão propriamente dita do Capítulo IV.

12-Proposta de Implementação na Indústria Farmacêutica

Nesta etapa, é importante reforçar a contribuição da investigação no futuro, nomeadamente no que respeita à implementação da proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares na Indústria Farmacêutica.

As perspectivas de futuro encontram-se no Capítulo V.

Na Figura 14, estão representadas todas as etapas do processo de pesquisa acima descrita.

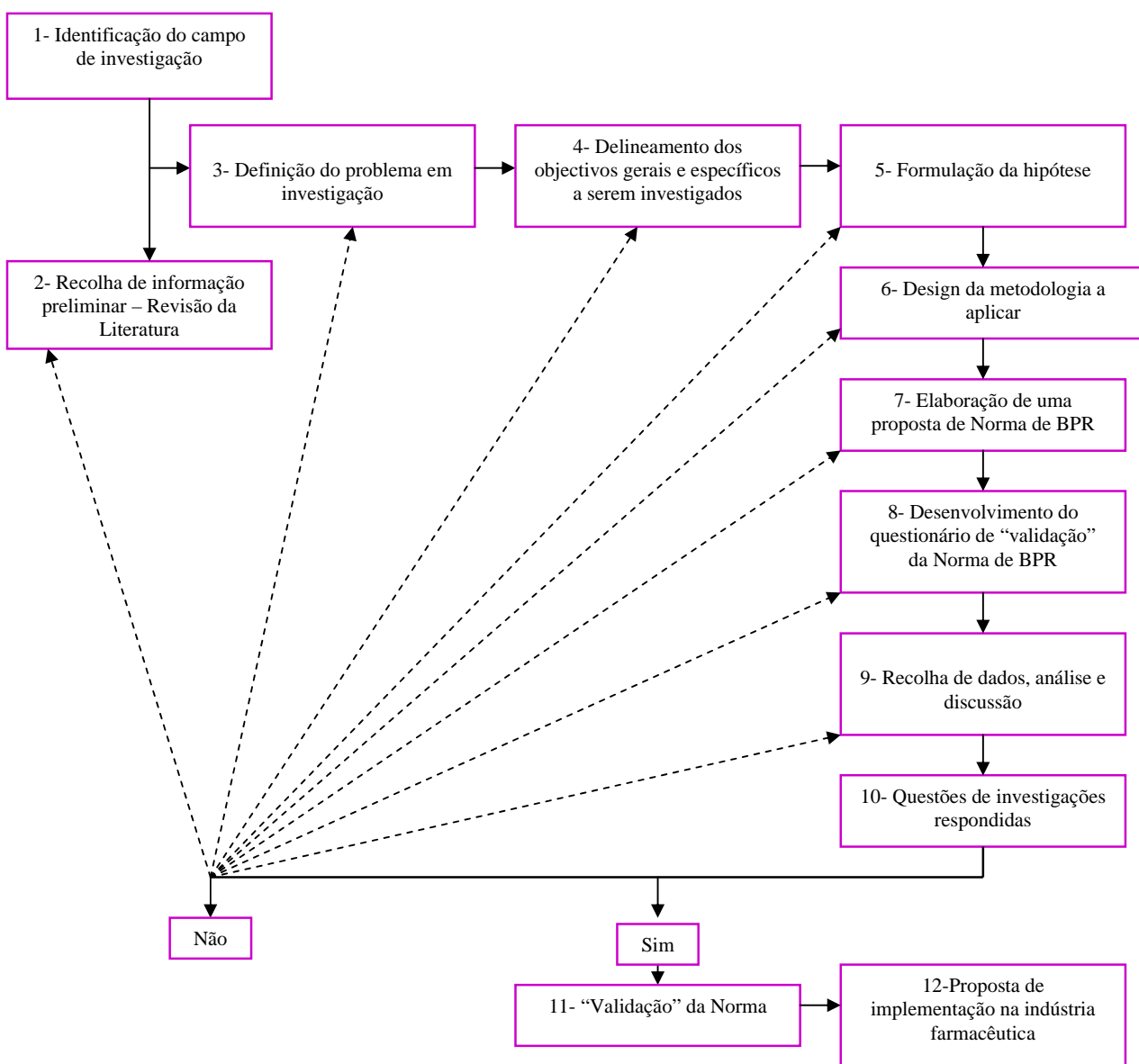


Figura 14 - Esquema demonstrativo do processo de investigação aplicado

Abreviaturas: BPR – Boas Práticas Regulamentares

Fonte: Adaptado de Sekanan

**CAPÍTULO III • PROPOSTA DE NORMA PARA SISTEMA DE GESTÃO DA
QUALIDADE E SUA APLICABILIDADE**

1. INTRODUÇÃO

O medicamento de uso humano ao longo do seu ciclo de vida deve demonstrar conformidade com requisitos de qualidade, segurança, eficácia e acessibilidade, sendo essencial a actuação conjunta da indústria farmacêutica, autoridades competentes nacionais e comunitárias, profissionais de saúde e doentes / utentes.

A implementação de um sistema de gestão da qualidade será a chave para a indústria farmacêutica se posicionar com sucesso no actual ambiente regulamentar em permanente mutação, assegurando um modelo de *networking* eficaz e eficiente para ir de encontro às expectativas dos seus clientes e parceiros.

Um sistema de gestão da qualidade apropriado que combine os princípios e requisitos dos sistemas de gestão da qualidade modernos, como a abordagem por processos, satisfação do cliente e parceiros, auditorias, acções correctivas e preventivas e melhoria contínua, aliados a uma abordagem baseada na ciência (inovação) e na gestão do risco, deve permitir atingir um nível adequado de qualidade e consistência regulamentar e científica ao nível dos resultados dos processos regulamentares.

A natureza essencialmente técnico-científica dos processos regulamentares é consubstanciada em disposições legais e regulamentares específicas que enquadram, as actividades de regulação e avaliação do medicamento e asseguram um nível elevado de protecção da saúde pública.

O incessante progresso técnico - científico acompanhado da crescente complexidade da legislação e regulamentação conduziu quer a nível nacional, quer na União Europeia à necessidade de harmonizar e adaptar os requisitos aplicáveis às actividades de regulação e avaliação do medicamento.

É neste contexto que é estabelecida esta Norma de Boas Práticas Regulamentares que descreve um modelo de sistema de gestão da qualidade para a indústria farmacêutica que adapta os princípios e requisitos dos sistemas de gestão da qualidade modernos, descritos nas Normas ISO 9001 e ISO 9004, aos princípios e requisitos das actividades de regulação e avaliação, numa perspectiva de melhorar a sua consistência e integração ao longo do ciclo do medicamento e favorecer a melhoria contínua e a inovação e assim, a competitividade da empresa.

Nota 1: Esta Norma não tem enquadramento legal ou regulamentar na legislação actual, devendo ser consultada a legislação em caso de dúvida, no entanto, requer que a indústria farmacêutica, através do seu sistema da qualidade, vá ao encontro de todos os requisitos legislativos e regulamentares aplicáveis.

Nota 2: Esta Norma foi estabelecida numa base flexível de forma a permitir a integração de outros referenciais da área da qualidade e do medicamento.

1.1. Abordagem por Processos

Esta Norma pressupõe a organização das actividades, quer as de gestão operacional (negócio), quer as administrativas / gestão (suporte) por processos. A identificação das diferentes actividades por grupos (processos) e a sua interacção deve resultar numa rede de processos que represente legitimamente a forma de articulação de uma empresa.

A indústria farmacêutica necessita de identificar os processos necessários para atingir as Boas Práticas Regulamentares e definir com clareza as suas interacções. Os processos inerentes à realização (operacionalização) das Boas Práticas Regulamentares são designados no âmbito desta Norma de processos regulamentares.

A existência de uma rede de processos que interage entre si, articulada nas diferentes funções, com a determinação das entradas e das saídas esperadas de cada processo, os recursos necessários, a especificação dos métodos para a medição, monitorização e análise do desempenho dos processos será a garantia que a empresa funciona de forma sistematizada e consegue atingir os seus objectivos.

A abordagem por processos favorece a concepção de um sistema de gestão da qualidade integrado que permitirá melhorar a eficácia e eficiência e por sua vez a competitividade da empresa.

A indústria farmacêutica baseando o seu sistema de gestão da qualidade em processos obterá como benefícios:

- Interface claro entre as várias actividades;
- Gestão horizontal da empresa, permitindo funcionar numa vertente transfuncional;
- Maior de flexibilidade na resposta a situações;
- Abordagem proactiva das situações;
- Constituição de equipas multidisciplinares;

- Estabelecimento de canais de comunicação internos e externos (clientes e parceiros) para fornecer informação e aumentar a transparência;
- Alocação de recursos baseada na priorização;
- Considerações de melhoria e optimização (custo, tempo, desperdício, etc.);
- Contribuição para um ambiente que estimula a inovação e a melhoria na disponibilidade de medicamentos.

Esta Norma adopta a abordagem de processos para estabelecer, implementar, realizar, monitorizar, rever, manter e melhorar o sistema de gestão da qualidade da indústria farmacêutica.

1.2. Abordagem Baseada na Ciência

A indústria farmacêutica deve incorporar no seu sistema de gestão da qualidade o conhecimento científico relevante e assegurar a sua comunicação às autoridades competentes.

O mapeamento dos processos do sistema de gestão da qualidade da indústria farmacêutica deve ser efectuado adoptando uma abordagem baseada na ciência, para que os processos tenham capacidade para integrar o conhecimento científico actual e futuro. O sistema de gestão da qualidade deve ter capacidade sistemática para adquirir, analisar, avaliar, integrar, rever, armazenar e divulgar a informação científica relativa aos seus medicamentos e, assim, melhorar continuamente e assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública.

Um sistema de gestão da qualidade baseado no conhecimento científico permite integrar a inovação nos seus processos de uma forma controlada e consistente, envolvendo todas as áreas da empresa com diferentes responsabilidades. A comunicação próxima entre a indústria farmacêutica e as autoridades competentes é um dos componentes chave desta abordagem, dado que a integração do conhecimento científico e a evolução do sistema regulamentar devem estar sincronizados.

1.3. Gestão de Risco em Qualidade

Os princípios da gestão de risco devem ser integrados no sistema de gestão da qualidade da indústria farmacêutica dado que providenciam uma abordagem pró-activa para a identificação, avaliação científica e controlo dos potenciais riscos associados às actividades.

Um sistema de gestão da qualidade baseado numa estratégia de gestão de risco facilita a tomada de decisões mais informadas, assegura junto das autoridades competentes que a empresa tem uma maior

capacidade para gerir os potenciais riscos e contribuiu para a protecção da saúde pública, ao baixar o risco associado aos seus processos e ao se guiar cientificamente baseado nas necessidades dos doentes / utentes e profissionais de saúde.

A abordagem a um sistema de gestão de risco permite integrar a inovação e a necessidade de alterações nos processos do sistema de gestão da qualidade de forma controlada e informada, alocar recursos de forma adequada e aumentar a consistência das actividades. Os princípios de gestão de risco são fundamentais para aumentar a eficácia e eficiência do sistema de gestão da qualidade, contribuindo para a melhoria contínua do desempenho do sistema de gestão da qualidade ao longo do ciclo do medicamento.

A *guideline* ICH 09 fornece orientações sobre os princípios e exemplos de ferramentas de gestão de risco para potencial aplicação na área do medicamento.

2. OBJECTIVO

O objectivo desta Norma é definir os requisitos para a implementação, manutenção e melhoria de um sistema de gestão da qualidade na indústria farmacêutica, tendo por base:

- Os sistemas de gestão da qualidade modernos;
- As actividades de regulação e avaliação do medicamento descritas no *estado da arte*.

O objectivo primário desta Norma é assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública.

3. ÂMBITO

Esta Norma estabelece o modelo para um sistema de gestão da qualidade aplicável aos processos regulamentares que englobam as seguintes actividades de regulação e avaliação do medicamento de uso humano:

- Ensaios Clínicos;
- Autorização de Introdução no Mercado;
- Farmacovigilância.

A aplicação do modelo de sistema de gestão da qualidade descrito nesta Norma deve ser a fundação para a realização de um forma consistente e integrada no ciclo de vida do medicamento das actividades

de Ensaios Clínicos, Autorização de Introdução do Medicamento e Farmacovigilância. A identificação e gestão dos processos necessários para implementação, manutenção e melhoria do modelo de sistema de gestão de qualidade está alicerçada no sistema regulamentar do medicamento e deve demonstrar conformidade com os requisitos legislativos e regulamentares aplicáveis (ver representação na Figura 15).

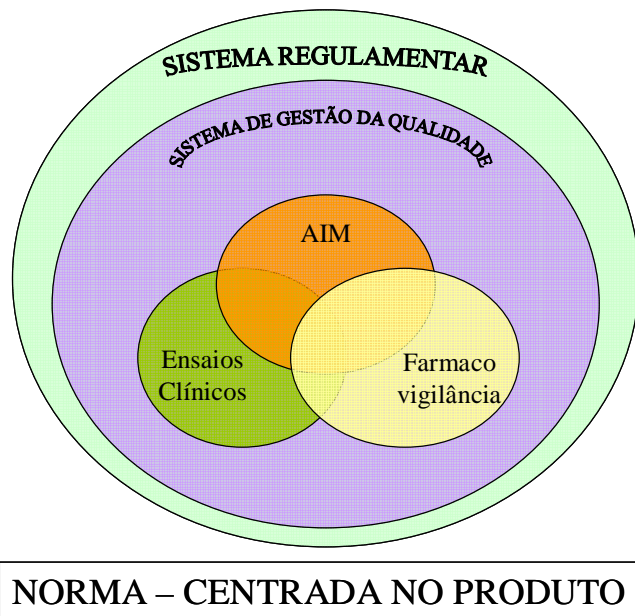


Figura 15 – Relação das actividades com o sistema de gestão da qualidade e sistema regulamentar

Fonte: Baseado na “Guidance: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP, FDA”

Os requisitos deste modelo são genéricos e flexíveis e destinam-se a qualquer empresa da indústria farmacêutica, independentemente da sua dimensão e da quantidade e tipo de medicamentos que comercializa. A nível dos processos regulamentares são permitidas exclusões.

4. MODELO DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

A indústria farmacêutica deve definir e documentar de acordo com o modelo descrito nesta Norma, um sistema de gestão da qualidade para os processos regulamentares que englobem os requisitos das actividades de Ensaios Clínicos, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância.

O sistema de gestão da qualidade proposto pressupõe que a implementação, manutenção e melhoria sejam baseados nos princípios da gestão do conhecimento científico e da gestão de risco de forma a facilitar a inovação e a melhoria contínua ao longo do ciclo do medicamento.

4.1. Organização do Modelo do Sistema de Gestão da Qualidade

O modelo do sistema de gestão da qualidade descrito nesta Norma (ver anexo) está organizado de acordo com as seguintes secções descritas nos sistemas de gestão da qualidade modernos:

- Responsabilidade da gestão;
- Gestão de recursos;
- Realização do produto (processos regulamentares aplicáveis às actividades de Ensaio Clínicos, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância);
- Medição, Análise e Melhoria.

4.2. Desenvolvimento do Sistema de Gestão da Qualidade

Para conceber / desenvolver com sucesso o sistema de gestão da qualidade de acordo com o modelo proposto em anexo, a indústria farmacêutica deve:

- 1) Identificar os processos aplicáveis às actividades gestão / administrativas (ex. formação, controlo da documentação, auditorias, gestão de sistemas informáticos etc.);
- 2) Identificar os processos regulamentares aplicáveis às actividades de Ensaio Clínicos, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância (ex. desenho de um ensaio clínico, submissão de pedido de Autorização de Introdução de um Medicamento, processamento de reacções adversas, detecção de sinais etc.);
- 3) Identificar os processos / actividades identificados em 1) e 2) sujeitos a subcontratação (ex: consultadoria, realização de ensaios em *Contract Research Organizations*, etc.);
- 4) Determinar e documentar a sequência e interacção dos processos identificados em 1) e 2) (rede de processos) de forma a identificar situações de melhoria e a relacioná-los com os restantes processos da organização / actividades de regulação e avaliação do medicamento, não incluídos no âmbito do sistema de gestão da qualidade;
- 5) Documentar os processos identificados em procedimentos documentados (incluindo comunicação com clientes/parceiros);
- 6) Providenciar e documentar uma abordagem pró-activa para analisar, avaliar os riscos relacionados com os processos identificados e implementar medidas de controlo para eliminar ou reduzir esses riscos;

- 7) Determinar e documentar os indicadores de desempenho para medir e monitorizar a eficácia e eficiência dos processos identificados;
- 8) Assegurar a disponibilidade dos recursos apropriados e da informação necessária para suportar a operação e a monitorização dos processos identificados;
- 9) Assegurar a motivação dos colaboradores e comprometimento da gestão de topo;
- 10) Implementar acções necessárias para atingir os resultados planeados e a melhoria contínua dos processos identificados.

4.3. Documentação do Sistema de Gestão da Qualidade

A indústria farmacêutica deve assegurar que a estrutura documental do seu sistema de gestão da qualidade é compreendida, implementada e mantida em todos os níveis da organização. A documentação deve ser clara, legível, indelével e controlada.

Como base na documentação do sistema de gestão da qualidade deve ser estabelecida a política da qualidade e os objectivos da qualidade. A restante documentação subjacente à implementação desta Norma baseia-se na seguinte estrutura típica:

- Manual do sistema de gestão da qualidade;
- Procedimentos documentados;
- Instruções de trabalho;
- Formulários / Registos.

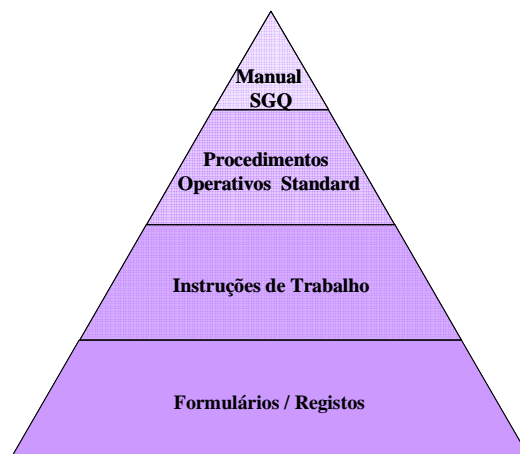


Figura 16 – Estrutura típica da documentação
Abreviaturas: SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade

Nota: Poderão ser adicionados mais níveis a esta estrutura dependendo da dimensão da empresa.

Nota: Os formulários poderão ser aplicáveis a todos os níveis da documentação.

4.3.1. Manual do Sistema de Gestão da Qualidade

A indústria farmacêutica deve elaborar um manual de gestão que forneça orientações claras para a empresa, devendo a sua emissão ser controlada pela gestão de topo.

O manual de gestão deve incluir:

- 1) O âmbito do sistema de gestão da qualidade;
- 2) A apresentação da empresa com referência às áreas terapêuticas e tipos de medicamentos;
- 3) A política da qualidade da empresa;
- 4) O organograma da empresa;
- 5) A rede de processos da empresa (sequência e interacção dos processos);
- 6) A caracterização de cada processo (objectivo do processo, *entrada* e *saída* e referência à documentação relacionada e responsável pelo processo).

4.3.2. Controlo dos Documentos do Sistema de Gestão da Qualidade

A documentação do sistema de gestão da qualidade (documentos) deve ser controlada, devendo ser estabelecido em procedimento(s) documentado(s) os controlos necessários para:

- 1) Aprovar os documentos, por quem competente, quanto à sua adequação antes de serem editados;
- 2) Rever e actualizar os documentos quando necessário e reaprovar;
- 3) Assegurar a análise periódica dos documentos no âmbito de um plano que vise garantir a permanente adequabilidade;
- 4) Assegurar que a natureza das alterações e o estado e data de revisão dos documentos estão identificados;
- 5) Assegurar que as versões mais recentes dos documentos aplicáveis estão disponíveis nos locais de utilização / distribuídos aos colaboradores que deles necessitam para o desempenho das suas actividades;
- 6) Assegurar que os documentos de origem externa, nomeadamente legislação e regulamentação, normas e circulares da(s) autoridade(s) competente(s) e documentação técnico-científica, são identificados, analisados e distribuídos de forma controlada;
- 7) Assegurar que as versões obsoletas dos documentos são removidas e destruídas ou identificadas de forma apropriada se forem retidas para qualquer propósito.

4.3.3. Controlo dos Registos

Os registos são a evidência da conformidade com a legislação e regulamentação e com os requisitos desta Norma, devendo ser elaborados simultaneamente com as actividades relacionadas.

A indústria farmacêutica deve estabelecer e manter um procedimento documentado que defina as regras relativas à classificação e gestão de registos e respectivas regras de arquivo, de forma a assegurar que:

- 1) São classificados e mantidos os registos adequados para proporcionar evidências da conformidade com os requisitos (incluindo os legais e regulamentares aplicáveis) e com a operação eficaz do sistema;
- 2) Os registos são mantidos em condições adequadas de preservação e acessibilidade, face aos critérios de confidencialidade estabelecidos;
- 3) Os registos são prontamente identificáveis e recuperáveis;
- 4) Estão definidos tempos de retenção e regras para a inutilização dos registos;
- 5) O arquivo é mantido actualizado.

5. RESPONSABILIDADE DA GESTÃO

É essencial demonstrar liderança por parte da gestão de topo no seu comprometimento com o sistema de gestão da qualidade.

5.1. Comprometimento da Gestão de Topo

Num sistema de gestão da qualidade robusto, a gestão de topo deve evidenciar formalmente o seu comprometimento com o desenvolvimento e implementação do sistema de gestão da qualidade e com a melhoria contínua da sua eficácia e eficiência, ao:

- 1) Comunicar aos colaboradores e parceiros a importância do cumprimento dos requisitos legislativos e regulamentares reforçando que situações de não conformidade podem ter potencial impacto na saúde pública;
- 2) Estabelecer a política da qualidade;
- 3) Assegurar que são estabelecidos objectivos da qualidade;
- 4) Conduzir as revisões pela gestão;

- 5) Assegurar a adopção de uma forma integrada de uma estratégia de gestão de risco;
- 6) Assegurar a disponibilidade de recursos.

5.2. Focalização no Cliente e Parceiro

A gestão de topo deve identificar os clientes internos de cada processo e externos e os parceiros de negócio da empresa e assegurar que os seus requisitos e expectativas são integrados no âmbito do sistema de gestão da qualidade, com vista aumentar a sua satisfação e a assegurar um elevado nível de saúde pública (ver 7.2 e 8.1.1).

5.3. Política da Qualidade

A gestão de topo deve assegurar que a política da qualidade:

- 1) Descreve as intenções gerais e o propósito da organização em relação à qualidade;
- 2) Inclui um comprometimento de cumprir a legislação e regulamentação aplicável e de melhorar continuamente o sistema de gestão da qualidade;
- 3) Inclui um comprometimento de cumprir com a gestão do conhecimento (ciência), com a gestão de risco e com a garantia da protecção da saúde pública;
- 4) Proporciona um enquadramento para estabelecer e a rever os objectivos da qualidade;
- 5) É comunicada e compreendida dentro da organização;
- 6) É revista periodicamente para contínua eficácia.

5.4. Planeamento da Qualidade

A gestão de topo deve assegurar:

- 1) A definição e comunicação de objectivos da qualidade mensuráveis, consistentes com a política da qualidade e com os planos estratégicos da empresa, para as funções e níveis relevantes dentro da organização;
- 2) Alinhar o planeamento do sistema de gestão da qualidade com o planeamento estratégico da empresa para assegurar a política da qualidade e as estratégias;
- 3) Que o planeamento do sistema de gestão da qualidade é conduzido de forma a ir ao encontro quer dos requisitos desta Norma, quer dos objectivos da qualidade;

- 4) A integridade do sistema de gestão da qualidade é mantida quando são planeadas e implementadas alterações ao sistema de gestão da qualidade.

5.5. Responsabilidade, Autoridade e Comunicação

A gestão de topo deve assegurar que as responsabilidades e as autoridades são claramente definidas, comunicadas e implementadas dentro da organização. Deve ser nomeado um responsável pela equipa que assegurará a implementação dos requisitos constantes desta Norma. Este responsável, independentemente de outras responsabilidades, deve ter responsabilidade e autoridade que incluam:

- 1) Coordenar o sistema de gestão da qualidade de acordo com o modelo desta Norma;
- 2) Reportar à gestão de topo o desempenho dos processos e eventuais necessidades de melhoria;
- 3) Assegurar com a gestão de topo a promoção de uma cultura da qualidade na empresa que incentive uma abordagem pró-activa no cumprimento e superação das expectativas da qualidade.

A evidência das responsabilidades e autoridades deve estar representada num organograma e em descrições de funções.

5.6. Comunicação (Interna e Externa) e Gestão da Informação

A gestão de topo deve assegurar:

- 1) A comunicação interna efectiva e atempada através dos diferentes níveis de gestão, para partilha de informação, o que inclui informação relativa à eficácia e eficiência dos processos;
- 2) Canais de comunicação com os clientes externos (ex. profissionais de saúde) e parceiros (ex. autoridades competentes) para veicular informação;
- 3) A gestão de informação confidencial e crítica de forma segura;
- 4) A conversão de informação em conhecimento e avaliar a sua integração no âmbito dos processos do sistema de gestão da qualidade.

5.7. Revisão pela Gestão

A gestão de topo deve no mínimo uma vez por ano, rever formalmente a robustez do sistema de gestão da qualidade para assegurar que se mantém apropriado, adequado, eficaz e eficiente.

5.7.1. Entrada para Revisão

As entradas para revisão devem incluir informação sobre:

- 1) Resultados das auditorias internas e externas;
- 2) Retorno da informação dos clientes (incluindo reclamações e auditorias), dos parceiros (incluindo inspecções da(s) autoridade(s) competente(s);
- 3) Desempenho dos processos e conformidade dos processos regulamentares;
- 4) Resultados da análise de risco (os resultados da gestão do risco devem ser verificados tendo por base o conhecimento e a experiência);
- 5) Estado das acções preventivas e correctivas;
- 6) Seguimento de acções resultantes de anteriores revisões;
- 7) Alterações organizacionais ou nas práticas de negócio que possam afectar o sistema de gestão da qualidade;
- 8) Recomendações para melhoria.

5.7.2. Saída da Revisão

A saída da revisão pela gestão deve incluir quaisquer decisões e acções relativas a:

- 1) Revisão da política da qualidade e orientações para estabelecer os objectivos da qualidade;
- 2) Melhoria da eficácia e eficiência do desempenho dos processos de suporte e de negócio;
- 3) Definição de potenciais riscos e níveis de risco aceitáveis para a actividade da empresa;
- 4) Alocação ou re-alocação de recursos.

6. GESTÃO DE RECURSOS

6.1. Provisão de Recursos

A indústria farmacêutica deve prover os recursos adequados (humanos, financeiros, materiais) para implementar, manter e melhorar continuamente a eficácia e eficiência do sistema de gestão da qualidade e para aumentar a satisfação dos clientes e parceiros de acordo com os requisitos desta Norma. Para tal, deve:

- 1) Identificar os recursos necessários relativos aos processos, incluindo dos processos regulamentares (ex. mecanismos necessários para o processamento da informação de farmacovigilância);
- 2) Identificar os recursos científicos necessários para acompanhar o progresso técnico-científico a curto e a longo prazo;
- 3) Gerir os recursos de acordo com a análise de risco dos processos.

6.2. Recursos Humanos

A indústria farmacêutica deve assegurar que tem colaboradores devidamente qualificados em termos técnico-científicos para a realização dos processos regulamentares. Estes colaboradores devem ter escolaridade, formação, saber fazer e experiência apropriados.

6.2.1. Competência, Consciencialização e Formação

A indústria farmacêutica deve:

- 1) Determinar e documentar, em descrição de funções, as competências necessárias para os colaboradores que desempenham actividades relacionadas com os processos regulamentares, o que inclui:
 - Assegurar que tem permanentemente e continuamente (24 H) à disposição um colaborador qualificado para a farmacovigilância que assegure o estabelecimento e manutenção do sistema de farmacovigilância. Este colaborador deve ter experiência documentada em todos os aspectos da farmacovigilância e se não for medicamento qualificada deve reportar ou ter acesso a uma pessoa qualificada em termos médicos.
 - Assegurar que os colaboradores de toda a empresa (incluindo delegados de informação médica) e parceiros envolvidos têm formação apropriada para realizar tarefas de farmacovigilância;
 - Assegurar que os colaboradores envolvidos na condução de ensaios clínicos e na autorização de introdução no mercado são qualificados por educação, formação experiência para realizar as suas tarefas;
 - Assegurar que os auditores têm experiência e qualificação para auditar os processos regulamentares;
 - Assegurar que em caso de delegação de tarefas ou subcontratação foram assegurados os mesmos requisitos de qualificação;

- Assegurar que existem substitutos para todas as funções devidamente qualificados para desempenhar as mesmas actividades.
- 2) Realizar acções de formação ou desenvolver outras acções para assegurar que os colaboradores têm as competências necessárias;
 - 3) Avaliar a eficácia das acções de formação empreendidas;
 - 4) Providenciar em procedimento documentado a descrição das actividades relacionadas com a formação;
 - 5) Assegurar que os colaboradores e parceiros estão conscientes da relevância e importância das suas actividades individuais e de como as mesmas contribuem para o desempenho dos processos;
 - 6) Manter registos actualizados apropriados da escolaridade, formação, saber fazer e experiência, incluindo *Curriculum Vitae* (ver 4.3.3).

6.3. Infraestrutura

A indústria farmacêutica deve fornecer os recursos para o estabelecimento e manutenção da infraestrutura necessária para atingir os resultados dos processos regulamentares. A infraestrutura inclui:

- 1) Edifícios, espaço de trabalho e meios associados;
- 2) Equipamento do processo (tanto *hardware* como *software*);
- 3) Serviços de apoio, como serviços de transporte, armazenamento, sistemas de informação, incluindo *back-ups*.

6.4. Ambiente de Trabalho

A indústria farmacêutica deve estabelecer e gerir o ambiente de trabalho necessário para melhorar a consistência dos resultados dos processos regulamentares em termos da conformidade com requisitos de qualidade, requisitos legislativos e regulamentares e requisitos científicos. A construção de um ambiente de trabalho apropriado, com a conjugação de factores humanos e físicos, deve incluir as seguintes considerações:

- 1) Métodos de trabalho criativos e oportunidades para um maior envolvimento para realizar o potencial dos colaboradores da empresa;

- 2) Criar um ambiente onde a motivação é encorajada e as recompensas são concedidas pela gestão ao trabalho bem realizado, sendo estas situações do conhecimento geral;
- 3) Promover uma cultura da qualidade na empresa que incentive uma abordagem pró-activa no cumprimento e superação das expectativas da qualidade;
- 4) Regras e orientações claras sobre segurança;
- 5) Ambiente do escritório (ex. ergonomia, calor, humidade, ruído, intensidade de luz, higiene, etc.).

7. REALIZAÇÃO DOS PROCESSOS REGULAMENTARES

7.1. Planeamento da Realização dos Processos Regulamentares

A indústria farmacêutica deve planear e desenvolver uma estratégia com o objectivo de comercializar medicamentos nos termos mais favoráveis ao seu posicionamento estratégico e comercial e no mais curto espaço de tempo possível.

O planeamento dos processos regulamentares deve ser consistente com os requisitos dos outros processos do sistema de gestão da qualidade e deve ser desenvolvido / alinhado desde da fase mais precoce da investigação da substância activa.

No planeamento dos processos regulamentares aplicáveis às actividades de Ensaio Clínicos, Autorização de Introdução do Medicamento e Farmacovigilância, deve ser determinado, conforme apropriado, o seguinte:

- 1) Os processos regulamentares necessários e respectivos recursos para as actividades de Ensaio Clínicos, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância, incluindo as actividades subcontratadas;
- 2) Os requisitos legislativos e regulamentares aplicáveis;
- 3) Os requisitos para a gestão do risco associados;
- 4) Os requisitos colocados pelo desenvolvimento científico actual e futuro (inovação);
- 5) A estratégia para direitos de propriedade intelectual (ex. patentes, certificados complementares de protecção), dado que promove a inovação e a competitividade;
- 6) Os objectivos da qualidade dos processos regulamentares;
- 7) As actividades de verificação, validação, monitorização, inspecção e ensaio (controlo de qualidade e conformidade) específicas das tarefas / serviço e critérios de aceitação;

- 8) Os registos necessários para proporcionar a evidência de que os processos regulamentares e o produto resultante vão de encontro aos requisitos estabelecidos (ver 4.3.3).

As actividades relativas aos processos regulamentares devem ser descritas em procedimentos documentados, incluindo procedimentos para evitar a duplicação de actividades e assegurar a confidencialidade.

7.2. Processos Relacionados com os Clientes (Internos e Externos) e Parceiros

Os requisitos dos clientes (internos e externos) e parceiros devem ser determinados e integrados no âmbito dos processos regulamentares.

A indústria farmacêutica deve estabelecer canais de comunicação flexíveis, eficazes e eficientes de forma a assegurar:

- 1) A melhoria da comunicação / interação;
- 2) A disponibilidade da informação, incluindo aconselhamento científico;
- 3) O reforço da transparência.

Exemplos de clientes e parceiros dos processos regulamentares:

Clientes Internos	Marketing
	Área Médica
	Fabricantes
	Farmacoeconomia
Clientes Externos	Doentes / Utentes
	Profissionais de saúde
Parceiros	Autoridades Competentes
	Investigadores / Sociedades científicas
	Outras empresas farmacêuticas
	Empresas subcontratadas

7.3. Contratos com Parceiros / Fornecedores

A indústria farmacêutica deve estabelecer contratos e /ou acordos técnicos para compras e prestações de serviço com impacto na realização dos processos regulamentares de forma a assegurar:

- 1) A natureza da compra / prestação de serviço;
- 2) As obrigações contratuais;
- 3) As responsabilidades de cada uma das partes.

A indústria farmacêutica deve informar a autoridade competente sobre os contratos estabelecidos no âmbito da farmacovigilância.

7.4. Ensaios Clínicos

A realização de ensaios clínicos no ser humano deve assentar no estrito respeito pelo princípio da dignidade da pessoa e dos seus direitos fundamentais que tiveram a sua origem na Declaração de Helsínquia e no cumprimento das Boas Práticas Clínicas.

A implementação dos requisitos das boas práticas deve ser adaptada aos diferentes tipos de medicamentos e baseada na gestão de risco e na extensão do conhecimento disponível.

Os resultados de ensaios não clínicos e dos ensaios clínicos iniciais serão um contributo para assegurar melhores planos de desenvolvimento.

7.4.1. Concepção e Desenvolvimento do Ensaio Clínico

A indústria farmacêutica na fase de planeamento da concepção e desenvolvimento do ensaio deve assegurar:

- 1) As *entradas* e *saídas* para a concepção e desenvolvimento;
- 2) A verificação e revisão da concepção e desenvolvimento;
- 3) A validação da concepção e desenvolvimento, onde quer que seja praticável;
- 4) Controlo de alterações na concepção e desenvolvimento.

7.4.2. Início do Ensaio Clínico

A indústria farmacêutica para poder dar início à realização de um ensaio clínico com medicamentos de uso humano deve:

- 1) Requerer à autoridade competente autorização para a sua realização através de um pedido devidamente instruído;
- 2) Assegurar a protecção dos participantes nos ensaios clínicos que devem dar o seu consentimento livre e esclarecido;
- 3) Obter um parecer favorável por parte do comité de ética competente;
- 4) Ter implementado um sistema de farmacovigilância que assegure a vigilância dos efeitos indesejáveis.

7.4.3. Notificação / Alteração do Ensaio Clínico

A indústria farmacêutica após início do ensaio clínico pode introduzir alterações substanciais ou não substanciais à documentação aprovada para o ensaio clínico.

As alterações substanciais estão associadas à possibilidade de impacto significativo nos seguintes aspectos:

- 1) Segurança ou integridade física ou psíquica dos indivíduos;
- 2) Valor científico do ensaio;
- 3) Condução ou gestão do ensaio;
- 4) Qualidade ou segurança de qualquer medicamento experimental utilizado no ensaio.

As alterações substanciais devem ser notificadas à autoridade competente e ao comité de ética competente para avaliação.

As alterações não substanciais não carecem de notificação à autoridade competente e à comissão de ética competente.

7.4.4. Fim de Ensaio Clínico

A indústria farmacêutica após conclusão do ensaio clínico deve notificar a autoridade competente e o comité de ética competente através de uma declaração de conclusão do ensaio clínico.

7.5. Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado

A indústria farmacêutica deve desenvolver procedimentos eficazes e transparentes, que permitam um acesso atempado dos doentes aos medicamentos através de uma autorização de introdução do mercado,

bem como monitorizar a segurança dos medicamentos, em particular através de uma sistema de farmacovigilância.

7.5.1. Tipo de Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado

A indústria farmacêutica deve determinar o tipo de procedimento a submeter à(s) autoridade(s) competente(s) com vista à obtenção da autorização de introdução do mercado. Isto inclui considerar:

- 1) O tipo de pedido: medicamento inovador, genérico, uso clínico bem estabelecido, nova associação fixa e consentimento informado;
- 2) O âmbito de comercialização do novo medicamento, um ou mais Estado (s);
- 3) A duração e respectiva calendarização de cada tipo de procedimento de autorização de introdução no mercado;
- 4) Outras especificidades consideradas importantes relativas a cada tipo de procedimento.

7.5.2. Submissão / Instrução do pedido de Autorização de Introdução do Mercado

A indústria farmacêutica deve submeter à(s) autoridade(s) competente(s) o pedido de autorização de introdução do mercado, assegurando:

- 1) Que o pedido foi instruído de acordo com a legislação e normas processuais em vigor;
- 2) Que é submetida toda a documentação relativa ao pedido;
- 3) O correcto preenchimento do formulário, nomeadamente através da cuidadosa identificação do medicamento e do titular da autorização de introdução no mercado e do tipo de procedimento e de pedido;
- 4) O pagamento da respectiva taxa;
- 5) O cumprimento de eventuais prazos.

7.5.3. Documentação do Pedido de Autorização de Introdução do Mercado

A documentação deve ser adequada à instrução do pedido de autorização de introdução no mercado e deve assegurar:

- 1) O cumprimento dos requisitos legais e regulamentares relacionados;
- 2) A veracidade e adequabilidade de toda a documentação técnico-científica;
- 3) A demonstração da qualidade, segurança e eficácia do medicamento;

- 4) Uma organização e indexação correctas, privilegiando a clareza e a simplicidade;
- 5) A conformidade do resumo das características do medicamento com toda a informação técnico-científica da documentação do pedido;
- 6) A clareza da redacção do folheto informativo e da rotulagem do acondicionamento secundário e primário, tendo em conta a importância deste aspecto para a correcta utilização do medicamento;
- 7) A informação regional adequada.

7.6. Manutenção da Autorização de Introdução no Mercado

A documentação da autorização de introdução no mercado deve ser actualizada continuamente do ponto de vista legislativo e regulamentar de forma a reflectir o progresso técnico-científico e a integrar novos requisitos regulamentares. Em particular, qualquer informação que possa influenciar a avaliação da relação risco-benefício do medicamento deve ser prontamente submetida às autoridades.

A rápida e eficaz implementação de uma alteração constitui um contributo importante para a saúde pública.

7.6.1. Alterações aos termos da Autorização de Introdução do Mercado

A indústria farmacêutica deve assegurar a existência de um fluxo de informação entre os vários processos relacionados com as actividades de regulação e avaliação do medicamento aplicáveis a todo o ciclo do medicamento de forma a saber antecipadamente quais as alterações a submeter. Na gestão de um pedido de alteração aos termos de autorização de introdução do mercado deve ser assegurada:

- 1) A utilização do mesmo tipo de procedimento utilizado para a obtenção da autorização de introdução no mercado;
- 2) A classificação / tipificação da alteração;
- 3) A obtenção da documentação de suporte necessária à submissão;
- 4) O correcto preenchimento do(s) formulário(s), nomeadamente através da cuidadosa identificação do medicamento, do titular da autorização de introdução no mercado, do tipo de procedimento e da classificação / tipificação pretendida;
- 5) O pagamento da respectiva taxa;
- 6) A calendarização dos prazos de submissão, aprovação e implementação da alteração;

- 7) A informação necessária à implementação da alteração e, se aplicável, alguma condição / compromisso que tenha ficado estabelecida / o na aprovação da referida alteração;
- 8) A monitorização das actividades relacionadas com a implementação da alteração.

7.6.2. Renovação de Autorização de Introdução do Mercado

A autorização de introdução no mercado é válida por cinco anos, competindo à(s) autoridade(s) competente(s) decidir sobre a renovação da autorização de introdução no mercado, com base numa re-avaliação da relação risco-benefício. Após a primeira renovação, a autorização de introdução no mercado é válida por tempo indeterminado, a menos que a(s) autoridade(s) competente(s) decida, fundamentada em dados de farmacovigilância, proceder a nova renovação por um período adicional de cinco anos. O pedido de renovação deve ser:

- 1) Submetido dentro do prazo estipulado na legislação e regulamentação;
- 2) Submetido através do mesmo tipo de procedimento utilizado para a obtenção da autorização de introdução no mercado;
- 3) Acompanhado da documentação de suporte necessária, o que inclui uma versão consolidada e actualizada do processo no que respeita à qualidade, eficácia e segurança, incluindo todas as alterações desde a autorização de introdução no mercado;
- 4) Acompanhado do respectivo formulário devidamente preenchido, nomeadamente através da cuidadosa identificação do medicamento, do titular da Autorização de Introdução no Mercado e do tipo de procedimento;
- 5) O pagamento da respectiva taxa.

Deve ser assegurada a harmonização das datas de renovação dos medicamentos que contenham a mesma substância activa.

7.7. Farmacovigilância

A indústria farmacêutica deve assegurar que tem um sistema de farmacovigilância e um sistema de gestão de risco em farmacovigilância implementado e claramente documentado de forma a garantir a monitorização da relação risco-benefício dos medicamentos ao longo do seu ciclo de vida e a garantir a tomada de acções, sempre que necessário.

7.7.1. Notificações de Reacções / Acontecimentos Adversos e Situações Especiais

A indústria farmacêutica deve estabelecer as regras para gestão de reacções adversas medicamentosas / acontecimentos adversos / situações especiais de forma a assegurar:

- 1) A recolha sistemática de todas as fontes;
- 2) A comunicação com os envolvidos (ex. notificador, colaborador da empresa que recebeu a informação, etc.);
- 3) A análise e avaliação do benefício-risco, sendo efectuados os *follow-ups* necessários;
- 4) A identificação dos casos passíveis de notificação imediata às autoridade(s) competente(s);
- 5) O cumprimento dos prazos estipulados.

7.7.2. Relatórios Periódicos de Segurança

A indústria farmacêutica deve definir as regras para a gestão de relatórios periódicos de segurança de forma a assegurar que:

- 1) A sua elaboração é efectuada de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis;
- 2) É fornecida uma avaliação crítica do risco-benefício para a substância activa do medicamento;
- 3) É estabelecida a necessidade de investigações ou alterações da informação do medicamento / substância activa ou medidas urgentes de segurança;
- 4) O cumprimento dos prazos estipulados.

7.7.3. Gestão de Risco em Farmacovigilância

A indústria farmacêutica deve definir as regras relativas à gestão de risco em farmacovigilância de forma a assegurar que:

- 1) É efectuada a detecção e verificação de sinais;
- 2) É efectuada a avaliação do risco;
- 3) É realizada a gestão do risco com o objectivo de minimizar a exposição dos doentes ao risco e aumentar a segurança dos medicamentos;
- 4) São tomadas acções adequadas aos resultados da avaliação do risco (ex. plano de farmacovigilância, plano de minimização do risco);
- 5) É assegurada a comunicação do risco a nível interno, autoridades competentes e / ou profissionais de saúde / doentes / utentes.

7.8. Gestão do Pedidos de Informação

A indústria farmacêutica deve estar disponível para responder a pedidos de informação da(s) autoridade(s) competente(s) relativos à avaliação técnico-científica no âmbito de ensaios clínicos, autorização de introdução no mercado e farmacovigilância. Na resposta aos pedidos de elementos deve ser assegurado:

- 1) O envio de todos os esclarecimentos / elementos solicitados;
- 2) O cumprimento do prazo estipulado.

A indústria farmacêutica deve ainda estabelecer contactos regulares com a(s) autoridade(s) competente(s) para acompanhamento dos processos.

7.9. Articulação com Outros Processos Regulamentares do Ciclo do Medicamento

A indústria farmacêutica deve assegurar a comunicação entre os processos regulamentares considerados no âmbito desta Norma e os processos regulamentares aplicáveis às restantes fases do ciclo do medicamento. Devem ser estabelecidos circuitos de comunicação com as seguintes actividades:

- 1) Investigação e desenvolvimento (fase pré-clínica);
- 2) Fabrico;
- 3) Farmacoeconomia;
- 4) Distribuição por grosso / Logística;
- 5) Marketing;
- 6) Prescrição, utilização e dispensa.

7.10. Arquivo

Uma abordagem sistemática da gestão de documentos de arquivo é essencial para que a indústria farmacêutica possa proteger e preservar a prova das suas acções. O acesso a documentação de arquivo resulta numa fonte de informação sobre as actividades desenvolvidas que pode suportar subsequentes actividades e decisões.

7.10.1. Sistema de Arquivo

A indústria farmacêutica deve conceber e implementar um sistema de arquivo que permita:

- 1) A gestão de documentos de arquivo, em qualquer formato ou suporte;
- 2) O arquivo da documentação de forma organizada e sistemática;
- 3) Definir as responsabilidades de arquivo;
- 4) Fornecer recomendações sobre como organizar os documentos de forma a suportar os requisitos de utilização;
- 5) Que os documentos mantenham a sua autenticidade, fidedignidade e integridade;
- 6) A recuperação e acesso de forma eficiente e atempada para consulta, auditoria e inspecção;
- 7) A utilização e transmissão dos documentos aos utilizadores ou potenciais utilizadores de forma controlada;
- 8) A classificação dos documentos por diferentes níveis de confidencialidade;
- 9) Que a conversão de documentos de um suporte para outro mantenha os documentos autênticos, fiáveis e utilizáveis;
- 10) Garantir a preservação e segurança dos documentos de utilizações abusivas, de perdas, de destruição, roubos ou sinistros;
- 11) Reter cada tipo de documento pelo período considerado necessário ou legalmente estabelecido;
- 12) Que a eliminação de documentos seja realizada de forma controlada, eficaz (ex: destruidores de papel) e devidamente autorizada.

7.11. Propriedade dos Parceiros e Clientes

A indústria farmacêutica deve cuidar da propriedade dos parceiros e clientes enquanto esta estiver sob o seu controlo ou a ser utilizada pela organização, incluindo a propriedade intelectual. A indústria farmacêutica deve identificar, verificar, proteger e salvaguardar a propriedade dos parceiros ou clientes proporcionada para a utilização ou incorporação nos processos regulamentares. A confidencialidade dos registos que podem identificar os clientes / parceiros deve ser protegida respeitando as regras de confidencialidade e privacidade de acordo com legislação. Se qualquer propriedade dos parceiros ou clientes se perder, danificar ou de outra forma for tida como inapropriada para utilização, tal facto deve ser comunicado aos parceiros ou clientes e os registos mantidos (ver 4.3.3).

8. MEDIÇÃO, ANÁLISE E MELHORIA

A indústria farmacêutica deve planejar e implementar os processos de monitorização, medição, análise e melhoria necessários:

- 1) Para demonstrar a conformidade e consistência dos processos regulamentares com a legislação e regulamentação e com os requisitos desta Norma;
- 2) Para assegurar a conformidade e consistência do sistema de gestão da qualidade;
- 3) Para identificar os potenciais riscos para os processos;
- 4) Para melhorar continuamente a eficácia e eficiência do sistema de gestão da qualidade.

Isto deve incluir a determinação de métodos aplicáveis, incluindo técnicas estatísticas, e a extensão da sua utilização.

8.1. Monitorização e Medição

8.1.1. Satisfação dos Clientes e dos Parceiros

Como uma das medições do desempenho do sistema de gestão da qualidade, a indústria farmacêutica deve monitorizar a informação relativa à satisfação dos:

- 1) Clientes internos (ex. disponibilidade de recursos, ambiente de trabalho);
- 2) Clientes externos (ex. disponibilidade de medicamentos / informação);
- 3) Parceiros (ex. rigor da documentação / informação, disponibilidade)

Os métodos para a obtenção (ex. inquéritos, entrevistas, retorno de informação no âmbito da realização dos processos) e a utilização desta informação devem ser determinados.

8.1.2. Auditoria Interna

A indústria farmacêutica deve conduzir auditorias internas periódicas para avaliar a conformidade, eficácia e eficiência do sistema de gestão da qualidade (adequação e efectiva implementação dos procedimentos do sistema). Deve ser assegurado:

- 1) Que todos os processos do sistema são auditados pelos menos uma vez por ano, incluindo os processos / actividades subcontratadas;

- 2) Que o planeamento das auditorias é realizado com base na importância e criticidade das actividades a auditar, o que inclui resultados da gestão de risco e resultados de auditorias anteriores;
- 3) Que os auditores são qualificados e independentes das áreas a auditar;
- 4) Que se defina os critérios, âmbito, frequência e métodos;
- 5) Que as não conformidades e observações / recomendações sejam documentadas;
- 6) Que a gestão responsável pela área auditada empreenda sem demora acções para eliminar as não conformidades detectadas e as suas causas;
- 7) Que seja realizado o seguimento das acções através da sua verificação e reportados os resultados da verificação;
- 8) Um procedimento documentado que defina as responsabilidades e os requisitos para planear e conduzir auditorias e para reportar resultados e manter registos.

Os resultados de auditoria apenas podem ser disponibilizados às autoridades competentes em situações de não conformidade grave ou caso de processos legais, devendo ser envolvido o gestor de topo.

8.1.3. Monitorização e Medição dos Processos

A indústria farmacêutica deve aplicar métodos apropriados para a monitorização e medição dos processos do sistema de gestão da qualidade, incluindo dos processos regulamentares. Estes métodos devem demonstrar a capacidade dos processos para atingir os resultados planeados. Quando os resultados planeados não são atingidos, devem ser empreendidas correcções e acções correctivas, conforme apropriado, para assegurar conformidade.

Exemplos de indicadores de desempenho:

Ensaaios Clínicos	Valor do investimento por ensaio clínico
	% insucesso de ensaios clínicos
	Média do prazo de recrutamento por centro
Autorização de Introdução no Mercado	Nº de Novos Medicamentos
	Rácio relativo a pedidos de elementos
	Prazo decorrido entre a autorização e o lançamento
Farmacovigilância	Taxa de cumprimento dos prazos
	% de casos recepcionados por tipo de fonte
	Nº de alterações de segurança

8.2. Controlo do Produto Não Conforme dos Processos Regulamentares

A indústria farmacêutica deve assegurar que o produto (*saída*) dos processos regulamentares (ex. documentação clínica, dossier do medicamento, planos de minimização do risco em farmacovigilância) que não está conforme com os requisitos da legislação e regulamentação é identificado e controlado, para prevenir a sua submissão às autoridade(s) competente(s) e utilização involuntária.

A indústria farmacêutica deve gerir o produto não conforme prontamente de uma ou mais das seguintes formas:

- 1) Empreendendo acções para eliminar a não conformidade detectada;
- 2) Empreendendo acções para evitar a utilização ou corrigir o produto não conforme;
- 3) Pela tomada de acções apropriadas aos efeitos, ou potencial efeitos, quando a não conformidade é detectada após entrega ou utilização;
- 4) Avaliando os riscos com potencial impacto no sistema e elaborando planos de contingência (ex. em caso de não disponibilidade do pessoal, falha no *hardware* ou no *software* com impacto na notificação electrónica).

Os registos da natureza das não conformidades do produto e de quaisquer acções subsequentes que sejam empreendidas, incluindo permissões obtidas, devem ser mantidos (ver 4.3.3).

Os controlos e correspondentes responsabilidades e autoridades para o tratamento do produto não conforme devem ser definidos num procedimento documentado.

8.3. Análise de dados

A indústria farmacêutica deve determinar, recolher e analisar dados apropriados para demonstrar a adequação e a eficácia e eficiência do sistema de gestão da qualidade e avaliar onde a melhoria pode ser introduzida. Isto deve incluir dados gerados como resultado de monitorização e de medição, bem como de outras fontes relevantes (ex. inquéritos). A análise deve servir como *entrada* para a revisão do sistema.

A análise dos dados deve proporcionar informação relativa a:

- 1) Satisfação do cliente interno, externo e dos parceiros (ver 8.1.1);
- 2) Conformidade do produto (*saída*) dos processos regulamentares;
- 3) Características e tendências dos processos e produtos (*saída*), incluindo oportunidades para acções preventivas (ver 8.1.3);
- 4) Análise e redução do risco;
- 5) Avaliação de fornecedores (ver 7.3).

8.4. Melhoria

8.4.1. Melhoria Contínua e Inovação

A indústria farmacêutica deve melhorar continuamente a eficácia e eficiência do sistema de gestão da qualidade e inovar os seus produtos, processos e a gestão estratégica da empresa. A melhoria contínua deve basear-se na utilização da política da qualidade, dos objectivos da qualidade, dos resultados das auditorias, da análise dos dados, das acções correctivas e preventivas, análises de risco e da revisão pela gestão. A inovação baseia-se na introdução de novos medicamentos e serviços, alargamento para novos mercados, no desenvolvimento de novos métodos de trabalho, na introdução de alterações na gestão e na organização do trabalho e nas qualificações dos trabalhadores.

8.4.2. Acções Correctivas e Preventivas

A indústria farmacêutica deve empreender acções para eliminar as causas / potenciais causas das não conformidades / riscos identificados tendo em vista prevenir a re-ocorrência / ocorrência e estabelecer níveis aceitáveis de risco. As acções correctivas e preventivas devem ser apropriadas aos efeitos das causas ou potenciais causas das não conformidades encontradas e aos riscos identificados.

Deve ser estabelecido um procedimento documentado para definir requisitos para:

- 1) Analisar as não conformidades (incluindo reclamações do cliente) ou potenciais não conformidades e determinar as suas causas;
- 2) Analisar os riscos identificados e estabelecer níveis de risco aceitáveis;
- 3) Avaliar a necessidade de acções que assegurem a não re-ocorrência e a prevenção da ocorrência das não conformidades;
- 4) Avaliar as acções necessárias para estabelecer os níveis de risco aceitáveis;
- 5) Determinar e implementar as acções necessárias;
- 6) Registrar os resultados das acções empreendidas (ver 4.3.3);
- 7) Rever eficácia das acções correctivas e preventivas empreendidas.

9. GLOSSÁRIO

Para os fins da presente Norma, são aplicáveis os termos e definições constantes da ISO 9000:2005 e os seguidamente indicados.

Acondicionamento primário

Recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto directo com o medicamento.

Acondicionamento secundário

Embalagem exterior em que o acondicionamento primário é colocado.

Alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado

A alteração dos termos em que uma Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento foi concedida, desde que não seja qualificável como extensão.

Autoridade Competente

Autoridades Competentes Nacionais (Institutos, Agências, etc.), EMA, Comissão Europeia, FDA, etc.

Avaliação benefício-risco

A avaliação dos efeitos terapêuticos positivos de um medicamento face aos riscos no que toca à saúde dos doentes ou à saúde pública e relacionados com a segurança, qualidade e eficácia do mesmo.

Ensaio ou ensaio clínico

Qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia.

Folheto informativo

Informação escrita que se destina ao utilizador e que acompanha o medicamento.

Medicamento

Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

Medida urgente de segurança

Uma alteração transitória da informação sobre o medicamento constante da autorização e que afecte as informações de segurança contidas no resumo das características do medicamento, nomeadamente indicações, posologia, contra-indicações, advertências e reacções adversas, em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento.

Nome do medicamento

Designação do medicamento, a qual pode ser constituída por uma marca insusceptível de confusão com a denominação comum, pela denominação comum acompanhada de uma marca ou pelo nome do requerente ou do titular da autorização, contanto que não estabeleça qualquer equívoco com as propriedades terapêuticas e a natureza do medicamento.

Rotulagem

Menções contidas no acondicionamento secundário ou no acondicionamento primário.

10. ANEXOS

10.1. Representação do modelo do sistema de gestão da qualidade

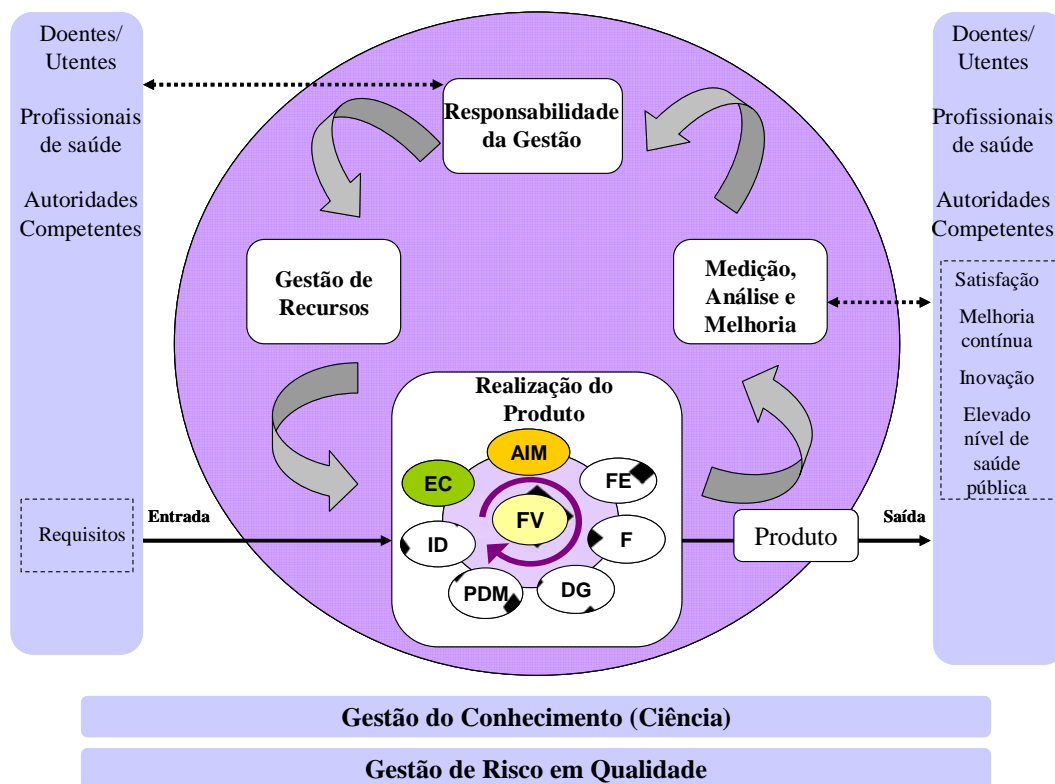


Figura 17 - Modelo do sistema de gestão da qualidade

Abreviaturas: ID – Investigação e Desenvolvimento; EC – Ensaios Clínicos; AIM – Autorização de Introdução no Mercado; FE – Farmacoeconomia; F – Fabrico; DG – Distribuição Grossista; PDM – Prescrição e Dispensa de Medicamentos.

Fonte: Baseado na ISO 9000:2005 e Q10

CAPÍTULO IV • CONCLUSÃO DA PROPOSTA DE NORMA

1. “VALIDAÇÃO” DA NORMA

A Norma de Boas Práticas Regulamentares proposta no Capítulo III teve como base os requisitos dos sistemas de gestão da qualidade modernos descritos nas Normas NP EN ISO 9001:2008 e a NP EN ISO 9004:2000 adaptados às actividades de regulação e avaliação do medicamento.

Esta Norma foi sujeita a “validação”, através do envio de um questionário sobre Boas Práticas Regulamentares, com o objectivo de avaliar a viabilidade da sua implementação.

2. MÉTODO

Esta secção tem como finalidade apresentar uma descrição sistematizada das etapas a percorrer no sentido de “validar” a Norma de Boas Práticas Regulamentares.

2.1. População

A população definida para este estudo é constituída por profissionais que trabalham nas actividades de regulação e avaliação do medicamento, com maior incidência nos profissionais que trabalham na área de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Ensaaios Clínicos.

2.2. Amostra

O questionário sobre Boas Práticas Regulamentares foi enviado para os seguintes grupos de profissionais:

- Associação dos Profissionais de Registos e Regulamentação Farmacêutica (APREFAR);
- Ordem dos Farmacêuticos (Colégio dos Assuntos Regulamentares);
- Alunos da pós-graduação de Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (alunos das três edições).

A amostragem para a “validação” da Norma de Boas Práticas Regulamentares foi do tipo não probabilístico, intencional, dado que a amostra foi seleccionada em função dos objectivos do estudo e das hipóteses formuladas.

2.3. Recolha de Dados

Para a recolha de dados foi necessário solicitar autorização à APREFAR e à Ordem dos Farmacêuticos (Colégio dos Assuntos Regulamentares) para enviar os questionários aos seus associados, tendo ficado o envio efectivo a seu cargo.

2.4. Instrumento de Recolha de Dados

A recolha de dados deste estudo foi realizada através de um inquérito por questionário.

A elaboração do questionário de “validação” da proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares foi organizada em secções de perguntas que correspondem a temas.

A aplicação do termo secção refere-se a um bloco de perguntas que têm um tema homogéneo.⁸⁶

Aquando da elaboração do questionário foi tida em consideração a formulação das questões, de modo a que fossem, claras, precisas, neutras e sem margem para interpretações ambíguas.⁸⁶

Na elaboração do questionário foram utilizadas variáveis qualitativas, tendo sido aplicada a escala ordinal em todas as questões, com excepção de questão 1.3 da secção “Boas Práticas Regulamentares – Geral” onde foi utilizada a escala nominal.

As questões presentes no questionário são do tipo fechado, com excepção do espaço destinado aos comentários. Os dados de caracterização foram colocados no final.

Com a aplicação deste questionário, pretende-se obter respostas do tipo qualitativo escolhidas pelo inquirido a partir de um conjunto de alternativas presentes.

Foram tidos em consideração os aspectos formais de apresentação do questionário, com cores nos respectivos cabeçalhos de cada grupo de questões, de modo a facilitar a visualização e a torná-lo mais apelativo.⁸⁶

2.4.1. Estrutura do Questionário

Os temas foram organizados nas seguintes secções de perguntas:

- Boas Práticas Regulamentares – Geral;
- Requisitos do Sistema de Gestão da Qualidade;
- Requisitos das Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento;
- Medição, Análise e Melhoria;
- Comentários;
- Dados de Caracterização.

O objectivo de cada uma das secções do questionário, encontra-se descrito abaixo.

Boas Práticas Regulamentares – Geral
<p>Nesta secção, pretendeu-se avaliar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A importância da existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares e sua contribuição para assegurar um elevado nível de saúde pública; • As actividades de regulação e avaliação do medicamento a incluir no âmbito de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares; • O nível de concordância com a adopção de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares, que integre os requisitos de um Sistema de Gestão da Qualidade, aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento.
Requisitos do Sistema de Gestão da Qualidade
<p>Nesta secção, pretendeu-se avaliar o nível de concordância relativamente à adopção de determinados requisitos de um Sistema de Gestão da Qualidade na Norma de Boas Práticas Regulamentares.</p>
Requisitos das Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento
<p>Nesta secção, foram enumerados os requisitos principais das actividades de regulação e avaliação do medicamento. Pretendeu-se avaliar o nível de importância / nível de concordância com cada uma das seguintes subsecções:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspectos gerais – requisitos comuns a todas as actividades de regulação e avaliação do medicamento; • Aspectos específicos – requisitos aplicáveis a cada uma das actividades de regulação e avaliação do medicamento. • Gestão da informação – requisitos relacionados com a gestão da informação, no âmbito das actividades de regulação e avaliação do medicamento.
Medição, Análise e Melhoria
<p>Nesta secção, pretendeu-se conhecer o nível de concordância com a adopção dos requisitos</p>

relacionados com a medição, análise e melhoria de um Sistema de Gestão da Qualidade, aplicado na óptica das actividades internas de regulação e avaliação de uma empresa farmacêutica.
Comentários
Secção onde se requer uma resposta construída pelo inquirido; a resposta não está prevista: os/as inquiridos/as respondem como entendem, livremente, a partir do seu próprio vocabulário, dando pormenores ou fazendo os comentários que lhes parecerem adequados.
Dados de Caracterização
Foram definidas duas áreas de caracterização: área de trabalho e local de trabalho.

O questionário propriamente dito encontra-se no Anexo 1.

2.4.2. Aplicação do Questionário

O questionário foi aplicado por administração indirecta.

Aplicação do Questionário	
Formas de aplicação do questionário	Electrónica E-mail com texto introdutório e com o questionário em anexo.
Período de aplicação do questionário	Pré-teste: 28 de Julho de 2008 a 01 de Outubro de 2008 Envio efectivo: 19 de Outubro de 2008

2.4.3. Pré - Teste do Questionário

Após elaboração do questionário, tal como sugerem alguns autores foi efectuado um pré-teste para avaliar a sua adequação e verificar a aplicabilidade.^{86,87} O objectivo do pré-teste é detectar os defeitos, suprimir perguntas e / ou incluir novas questões e / ou corrigir a ordem das mesmas. O pré-teste foi realizado através da submissão do questionário a 10 personalidades seleccionadas com base no seu *Curriculum Vitae*.

Foram recebidas 7 respostas e as sugestões dos intervenientes permitiram corrigir aspectos de conteúdo. Os *Curriculum Vitae* encontram-se no anexo 2.

2.5. Análise de Dados

Após a descrição pormenorizada sobre os procedimentos metodológicos utilizados, pode iniciar-se uma análise contextualizada dos resultados obtidos. Os dados foram tratados e analisados tendo em vista os objectivos de investigação previamente definidos. Para a análise estatística recorreu-se ao programa Excel.

Como referem os autores Pestana e Gageiro “A estatística descritiva utiliza-se para descrever dados através de indicadores chamados estatísticas, como é o caso da média, da moda e do desvio-padrão. A estatística indutiva permite, com base nos elementos observados ou experimentados, tirar conclusões para um domínio mais vasto de onde esses elementos provieram”.⁸⁸

3. APRESENTAÇÃO / DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A intenção da discussão aqui apresentada é, entre outras, estabelecer quais os pontos de consenso e evidenciar quais os pontos de divisão, permitindo obter informação para “validar” a Norma de Boas Práticas Regulamentares proposta no Capítulo III. Pretende-se localizar e caracterizar as dificuldades de implementação que cada secção da Norma de Boas Práticas Regulamentares poderá encontrar junto da população alvo.

Os resultados são apresentados através de tabelas e gráficos, acompanhados de uma descrição narrativa de modo a fornecer uma ligação lógica com as questões em “validação”.

Assim, a apresentação / discussão dos resultados segue a estrutura do questionário, com excepção dos dados de caracterização que são apresentados no início. Após apresentação de cada secção foram cruzadas questões entre secções ou entre questões dentro de cada secção.

O questionário propriamente dito encontra-se no Anexo 1.

3.1. Taxa de Resposta

Dado que o envio do questionário para os elementos da APREFAR e do Colégio de Assuntos Regulamentares da Ordem dos Farmacêuticos foi enviado pelas próprias instituições, não é possível haver uma estimativa absoluta da taxa de resposta. Como tal, é apenas possível extrapolar uma estimativa de percentagem de resposta.

A amostra de profissionais a quem foi enviado o questionário correspondeu aproximadamente a 250 profissionais. Dado que foram recebidos 45 respostas válidas, temos uma taxa de resposta de aproximadamente de 18%.

3.2. Dados de Caracterização

3.2.1. Área de Trabalho

A Figura 18 ilustra a distribuição dos profissionais que responderam pelas várias áreas de trabalho. Os profissionais caracterizam-se por trabalharem nas seguintes áreas:

- Assuntos Regulamentares (30 profissionais);
- Farmacovigilância (16 profissionais).

Não existe nenhum profissional que trabalhe nas áreas do Fabrico e da Prescrição e Dispensa de Medicamentos, o que é coerente com o universo alvo seleccionado.

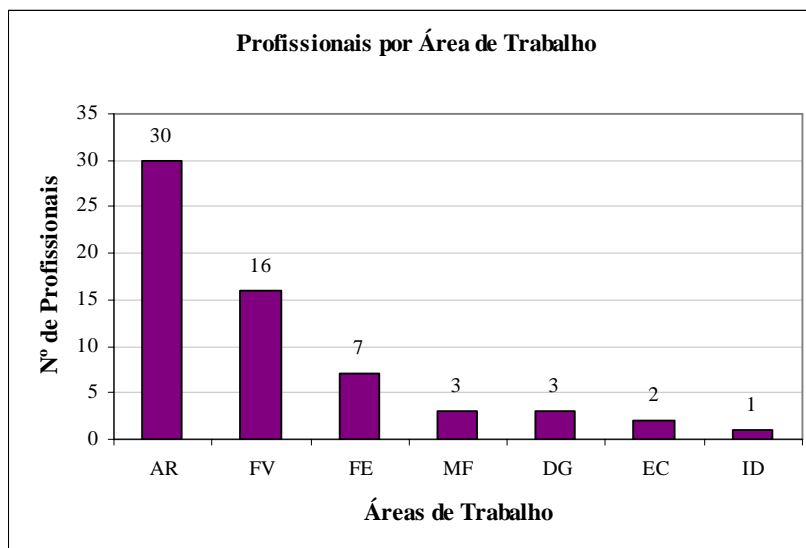


Figura 18 - Distribuição dos profissionais por área de trabalho

Abreviaturas: ID - Investigação e Desenvolvimento; EC - Ensaios Clínicos; AR – Assuntos Regulamentares; DG - Distribuição Grossista; FV - Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia; MF – Marketing Farmacêutico

Tendo em conta que responderam 45 profissionais, pode-se concluir que existem profissionais que trabalham simultaneamente em mais do que uma área profissional. Na Figura 19, é representada uma análise da concomitância de áreas de trabalho no universo de profissionais que respondeu.

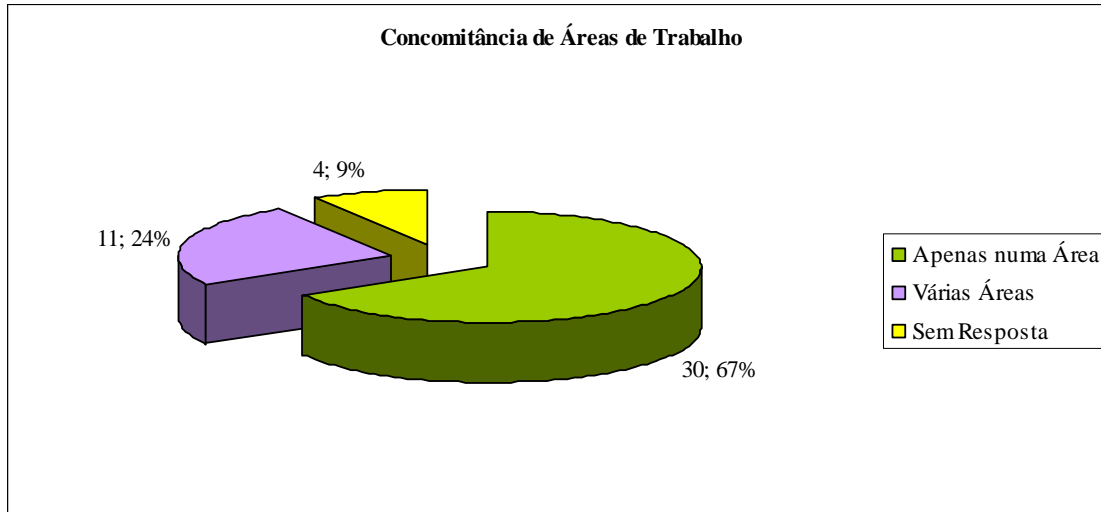


Figura 19 - Análise da concomitância de áreas de trabalho

Podemos verificar, com base no gráfico anterior, que a maior parte dos profissionais (30; 67%) que participaram neste estudo trabalha apenas numa área.

A caracterização das áreas de trabalho dos profissionais que trabalham apenas numa área (67%) representa-se na figura seguinte (Figura 20).

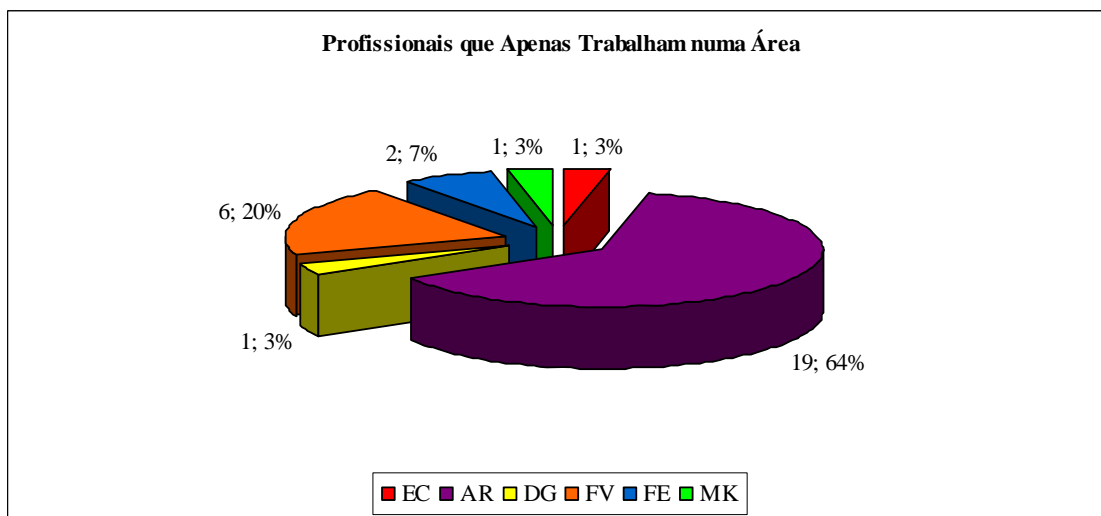


Figura 20 - Distribuição dos profissionais que apenas trabalham numa área

Abreviaturas: EC - Ensaio Clínicos; AR – Assuntos Regulamentares; DG - Distribuição Grossista; FV - Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia; MK – Marketing Farmacêutico

Podemos constatar que os profissionais que apenas trabalham numa área profissional são caracterizados por trabalharem na área dos Assuntos Regulamentares (19;64%) e da Farmacovigilância (6; 20%).

Relativamente à distribuição dos profissionais que trabalham em mais do que uma área (11;24%), podemos afirmar com base na Figura 21 que:

- A área dos Assuntos Regulamentares é comum aos 11 (todos) profissionais;
- A área da Farmacovigilância é comum a 10 profissionais.

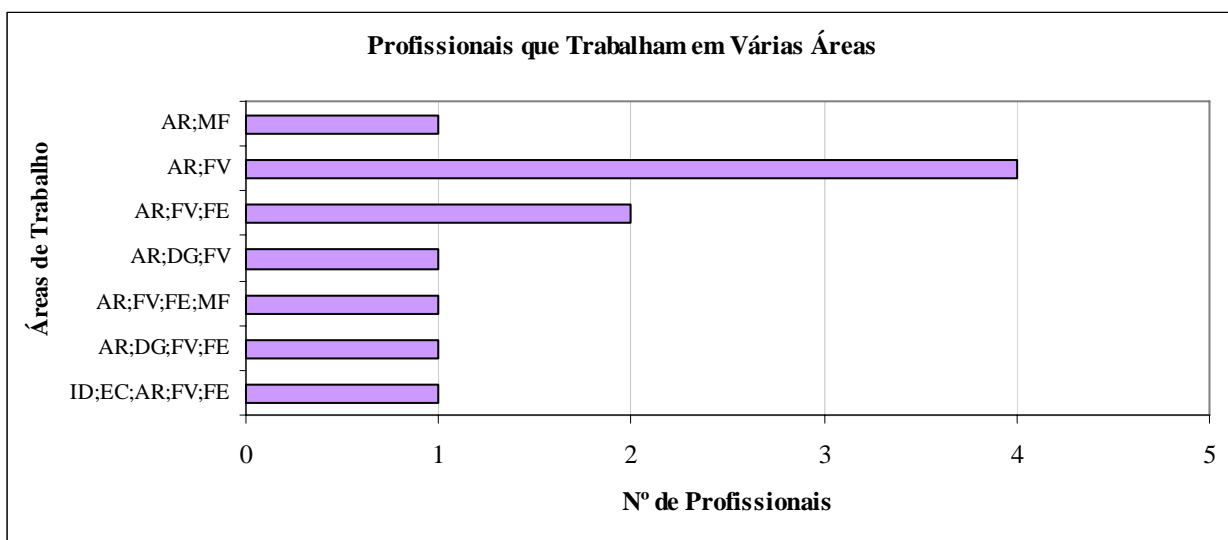


Figura 21 - Distribuição dos profissionais que trabalham em várias áreas

Abreviaturas: ID - Investigação e Desenvolvimento; EC - Ensaios Clínicos; AR – Assuntos Regulamentares; DG - Distribuição Grossista; FV - Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia; MF – Marketing Farmacêutico

3.2.2. Local de Trabalho

Relativamente ao local de trabalho, os profissionais caracterizam-se por trabalharem para a indústria farmacêutica (82%), como apresentado na Figura 22.

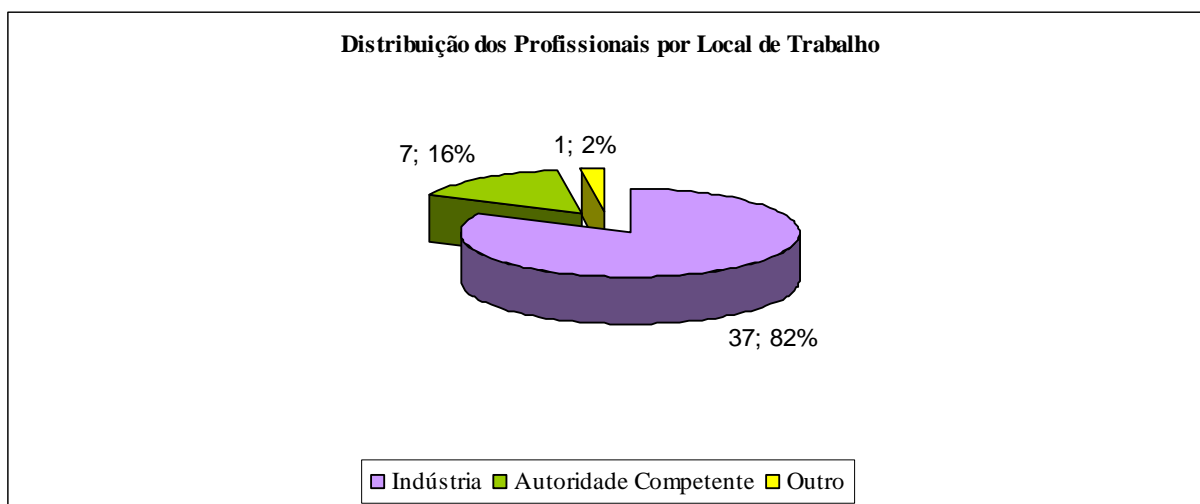


Figura 22 - Distribuição dos profissionais por local de trabalho

3.2.3. Relação entre o Local de Trabalho e a Área de Trabalho

Com este cruzamento pretendeu-se conhecer a distribuição das diferentes áreas pelos três locais possíveis de trabalho. Esta relação encontra-se representada no gráfico seguinte (Figura 23) e permite constatar que:

- A maioria das respostas recebidas da indústria farmacêutica dizem respeito à área dos Assuntos Regulamentares (28) e Farmacovigilância (13);
- Da Autoridade Competente apenas foram recebidas respostas relativas à área dos Assuntos Regulamentares (1) e da Farmacovigilância (3);
- Três profissionais da Autoridade Competente não identificaram a sua área de trabalho (responderam 7 profissionais e apenas 4 identificaram a sua área de trabalho).

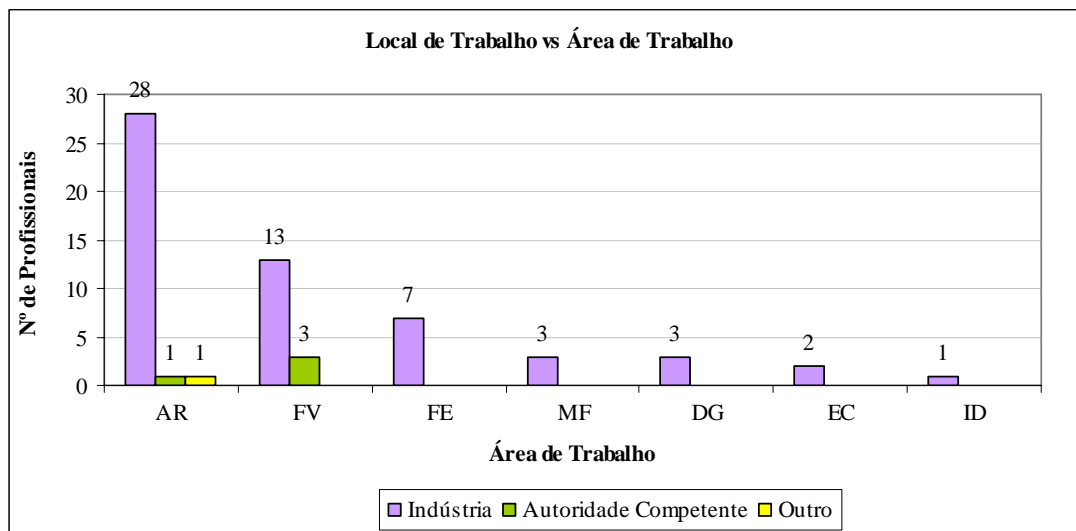


Figura 23 - Relação entre o local de trabalho e a área de trabalho

Abreviaturas: ID - Investigação e Desenvolvimento; EC - Ensaios Clínicos; AR – Assuntos Regulamentares; DG - Distribuição Grossista; FV - Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia; MF – Marketing Farmacêutico

3.3. Boas Práticas Regulamentares – Geral

3.3.1. Importância da Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

A globalização das preocupações com a saúde pública tem motivado alterações constantes no ambiente regulamentar na área do medicamento. Como tal, a legislação / regulamentação está em permanente adaptação, existindo a necessidade de haver um documento orientador que enquadre os requisitos da actual legislação / regulamentação e que tenha uma estrutura flexível para contemplar esta permanente mudança. Este documento orientador foi designado, no âmbito desta dissertação, de Norma de Boas Práticas Regulamentares (BPR).

A abordagem da importância da existência de uma Norma de BPR, no questionário, teve como objectivo perceber o nível de importância que a população alvo atribui a esta temática.

Na Figura 24 são apresentados os resultados obtidos.

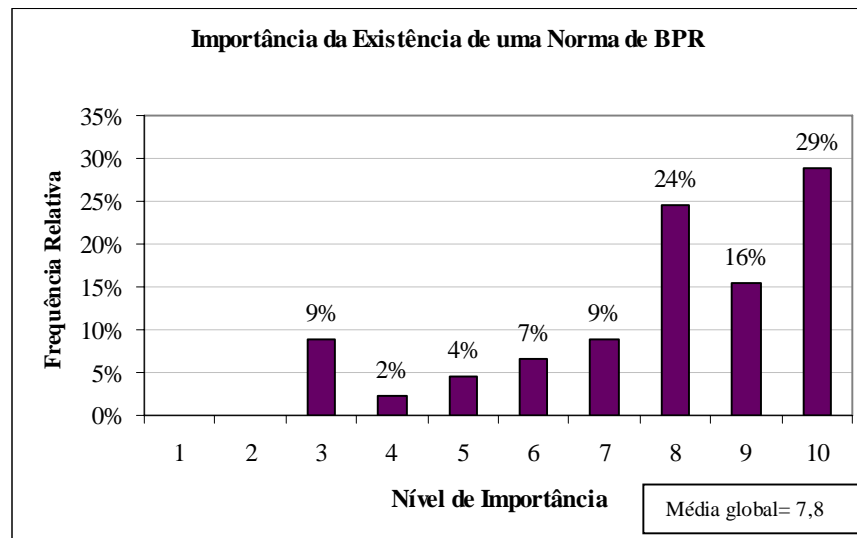


Figura 24 - Importância da existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

A importância média atribuída a uma Norma de BPR que assegure o cumprimento dos requisitos legislativos e regulamentares, na área do medicamento, é de um nível médio-alto (7,8). Dos profissionais que responderam:

- 69% consideraram muito importante (nível de importância: 8-10) a existência de uma Norma de BPR;
- 89% atribuíram um nível de importância igual ou superior a 5;
- Nenhum profissional assinalou NS/NR – Não Sabe / Não Responde.

Estes resultados traduzem a prioridade / importância dada, pelos profissionais que responderam, à existência de uma Norma de BPR e confirma a pertinência do objectivo desta dissertação.

3.3.2. Contribuição de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares para Assegurar um Elevado Nível de Protecção da Saúde Pública

A existência de uma Norma de BPR, direccionada no sentido de uma abordagem proactiva à constante evolução do ambiente regulamentar, que enquadre os principais requisitos das actividades de regulação e avaliação do medicamento combinados com os requisitos de um sistema de gestão de qualidade, irá enquadrar o progresso técnico-científico, um maior controlo na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e uma melhor comunicação entre os vários intervenientes ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento. Consequentemente, ao serem incluídos estes requisitos numa Norma de BPR, esta estará orientada para assegurar um elevado nível de saúde pública.

A abordagem desta questão, no questionário, teve como objectivo recolher a percepção que os profissionais têm sobre o impacto que a existência de uma Norma de BPR teria na protecção da saúde pública.

Da análise do gráfico seguinte (Figura 25), pode-se verificar que o nível médio de concordância com a afirmação de que a existência de uma Norma de BPR contribui para assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública corresponde a um nível médio de concordância (6,8). Dos profissionais que responderam:

- 44% concordaram (nível de concordância: 8 - 10) que a existência de uma Norma de BPR contribuiria para assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública;
- 82% atribuíram um nível de concordância igual ou superior a 5;
- Nenhum profissional assinalou NS/NR – Não Sabe / Não Responde.

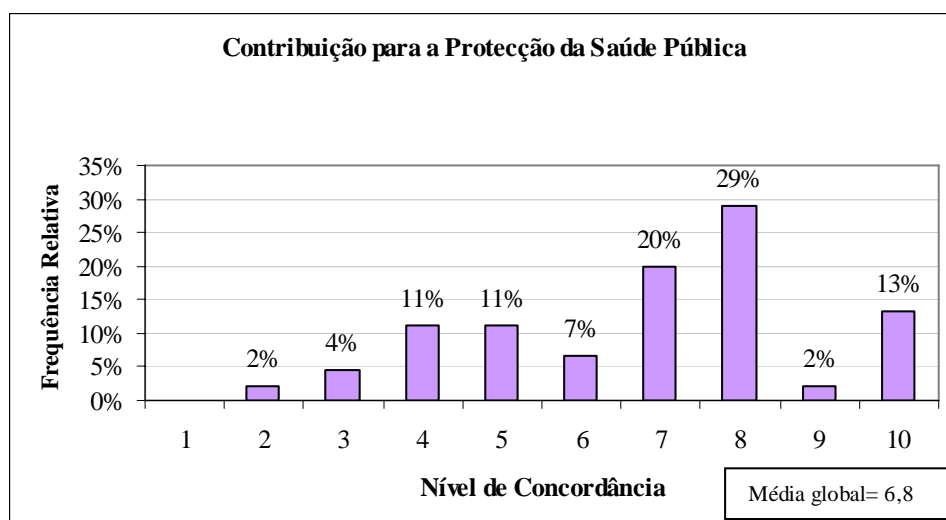


Figura 25 - Contribuição de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares para assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública

Estes resultados permitem afirmar que a existência de uma Norma de BPR contribui para assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública.

3.3.3. Relação entre a Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares e a Contribuição para a Protecção da Saúde Pública

De forma a avaliar se haveria relação entre o nível de importância dado à existência de uma Norma de BPR e a sua contribuição para assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública, dividiram-se as respostas obtidas em cada questão nos seguintes grupos:

- Nível Elevado (8-10)
- Nível Médio (5-7)
- Nível Baixo (< 5)

O objectivo é inter-relacionar:

Nível elevado de importância dado à existência de uma Norma de BPR	➡	Nível elevado de concordância com a contribuição da Norma de BPR para assegurar um nível elevado de protecção da saúde pública
Nível médio de importância dado à existência de uma Norma de BPR	➡	Nível médio de concordância com a contribuição da Norma de BPR para assegurar um nível elevado de protecção da saúde pública
Nível baixo de importância dado à existência de uma Norma de BPR	➡	Nível baixo de concordância com a contribuição da Norma de BPR para assegurar um nível elevado de protecção da saúde pública

Na Figura 26 e Figura 27, apresentam-se as respostas obtidas para cada questão divididas pelos grupos acima mencionados.

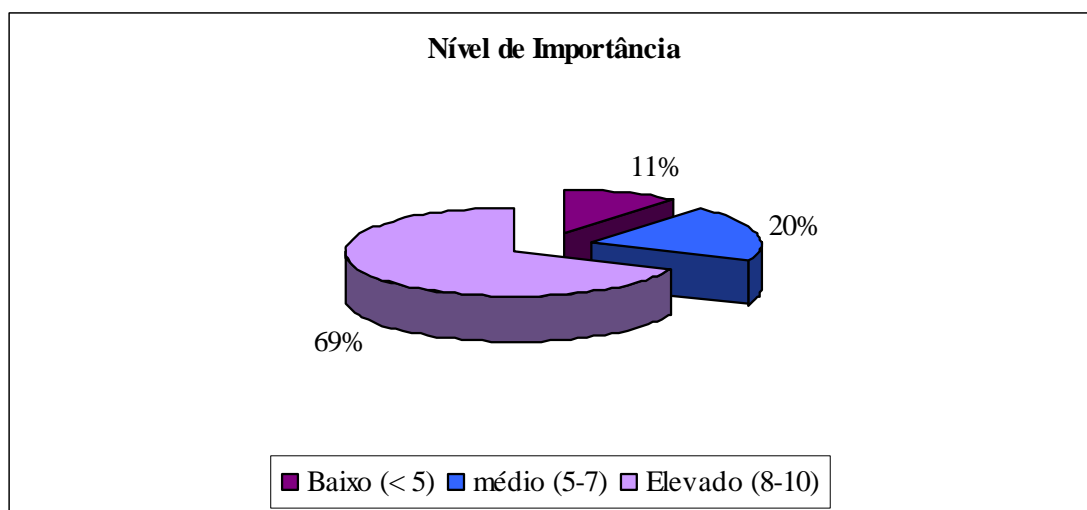


Figura 26 - Importância da existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

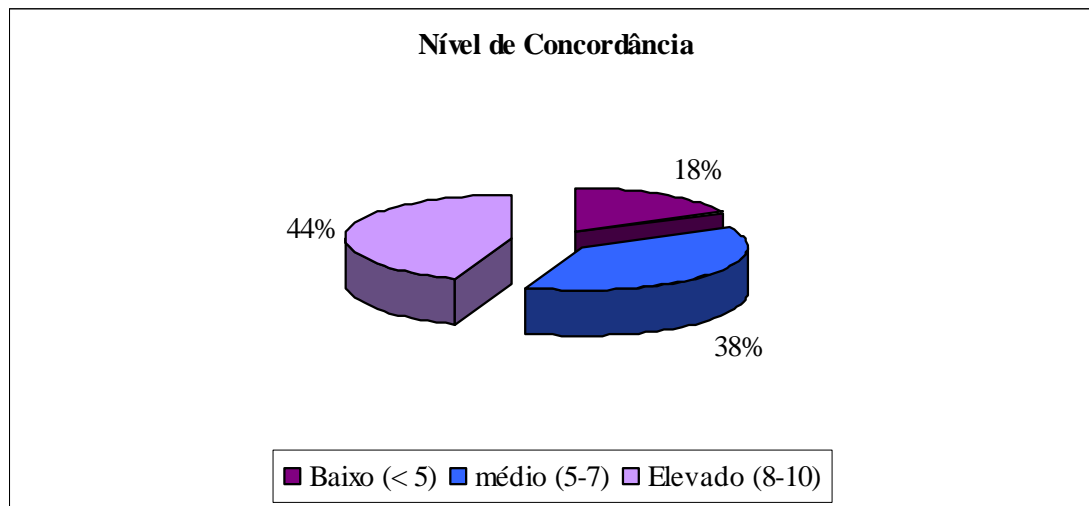


Figura 27 - Contribuição de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares para assegurar um elevado nível de saúde pública

A inter-relação que mais se destaca é ao nível elevado: 69 % dos profissionais consideraram que a existência de uma Norma de BPR tem elevada importância, no entanto, apenas 44% concordaram que a existência dessa Norma de BPR contribuiria para assegurar um elevado nível de saúde pública.

Esta observação suscita a dúvida sobre o nível de percepção por parte do universo de profissionais em análise, relativamente à relação entre a existência de uma Norma de BPR e a protecção da saúde pública.

Importa inferir as causas para esta constatação, sendo aventadas duas possíveis hipóteses:

- A não percepção da importância / impacto das actividades de regulação e avaliação na protecção da saúde pública;
- Um elevado nível de confiança na forma como as actividades de regulação e avaliação são actualmente desempenhadas.

3.4. Âmbito de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

Como mencionado na conclusão do Capítulo I, desta dissertação, uma das questões a ter em conta na elaboração de uma Norma de BPR seria as actividades de regulação e avaliação do medicamento a incluir no seu âmbito.

Na elaboração da proposta de Norma de BPR apresentada no Capítulo III, foram seleccionadas para fazerem parte do âmbito as seguintes actividades de regulação e avaliação do medicamento: Ensaio Clínicos, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância.

A selecção destas actividades para o âmbito da Norma de BPR deveu-se ao facto de serem actividades nucleares, fortemente regulamentadas (maior número de diplomas legislativos / *guidelines*), sendo por isso, mais sujeitas às constantes alterações do ambiente regulamentar. O facto de serem actividades muito regulamentadas traduz-se numa maior complexidade administrativa e numa menor flexibilidade, sendo importante ter estas actividades sob controlo e portanto incluídas numa Norma de BPR.

No questionário foi decidido colocar à consideração dos inquiridos todas as actividades de regulação e avaliação do medicamento e não apenas as seleccionadas, de forma a “validar” sem enviesamentos o âmbito definido na proposta de Norma de BPR, apresentada no Capítulo III.

Da análise das respostas recebidas constata-se que as actividades de regulação e avaliação do medicamento que obtiverem uma resposta mais unânime relativamente à sua inclusão numa Norma de BPR foram:

- Autorização de Introdução no Mercado (98%)
- Farmacovigilância (91%)
- Ensaio Clínicos (78%)

As actividades de Fabrico (76%), Distribuição Grossista (69%) e de Investigação e Desenvolvimento (62%) reuniram um consenso médio quanto à sua inclusão numa Norma de BPR e a Prescrição e Dispensa de Medicamentos (40%) e a Farmacoeconomia (56%) reuniram um baixo consenso.

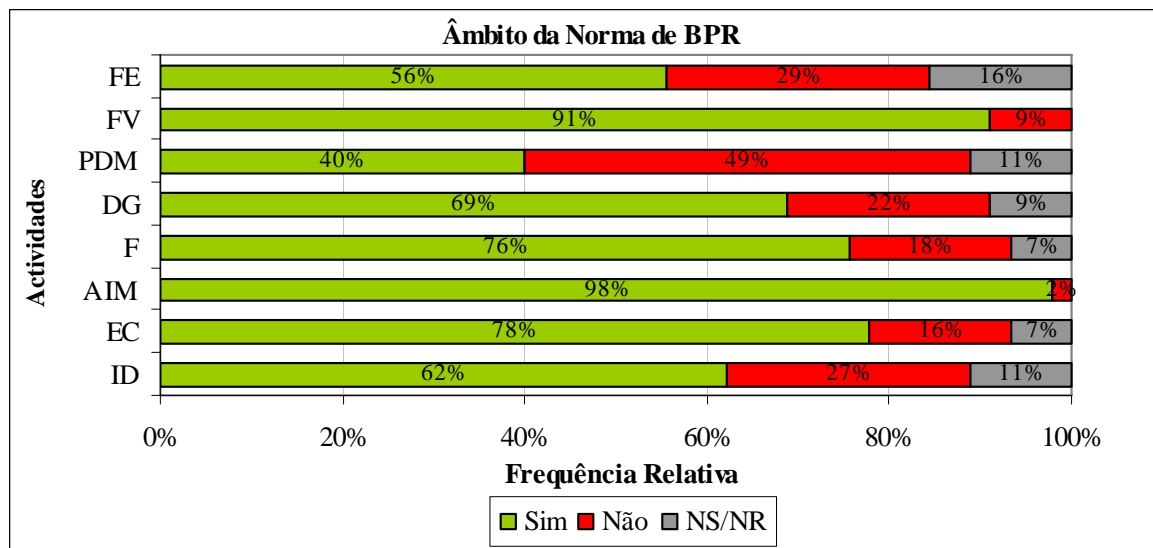


Figura 28 - Indicação das actividades de regulação e avaliação do medicamento a incluir no âmbito de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

Abreviaturas: ID - Investigação e Desenvolvimento; EC - Ensaaios Clínicos; AIM - Autorização de Introdução do Mercado; F - Fabrico; DG - Distribuição Grossista; PDM - Prescrição e Dispensa de Medicamentos; FV - Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia; NS/NR – Não Sabe / Não Responde.

A inclusão da Autorização de Introdução no Mercado (98%), Farmacovigilância (91%) e Ensaaios Clínicos (78%) é de consenso mais unânime e coincide o com o âmbito seleccionado para a proposta de Norma de BPR apresentada no Capítulo III. A explicação para a obtenção destes resultados prende-se com as razões que estiveram subjacentes à selecção destas actividades para o âmbito da Norma de BPR, reforçadas com o facto da maior parte dos profissionais que responderam trabalharem em duas das actividades que obtiveram melhor resultado: Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância.

Pode-se concluir que os resultados obtidos no questionário confirmam o âmbito proposto na Norma de BPR, apresentada no Capítulo III.

3.4.1. Relação entre o Âmbito da Norma e a Importância da Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

Com este cruzamento, pretendeu-se conhecer a relação entre a inclusão das actividades de regulação e avaliação do medicamento no âmbito de uma Norma de BPR e a importância atribuída a essa Norma.

Para avaliar esta relação as respostas relativas à importância da existência de uma Norma de BPR foram agrupadas em dois grupos:

- Os profissionais que consideraram **muito importante** a existência de uma Norma de BPR (avaliações de 8, 9 ou 10);
- Os profissionais que consideraram **pouco ou apenas medianamente** importante a existência de uma Norma de BPR (avaliações de 7 ou menos).

Na Tabela 13, são apresentados os resultados para cada actividade de regulação e avaliação do medicamento cuja resposta quanto à inclusão na Norma de BPR foi positiva em função dos dois grupos relacionados com a importância, acima mencionados.

Os resultados obtidos foram muito semelhantes em cada um dos grupos para cada uma das actividades a incluir, variando a percentagem do grupo que atribuiu maior importância à Norma entre 68% e 72%.

Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento	Inclusão na Norma de BPR	Existência da uma Norma de BPR	
		Pouco ou medianamente Importante (Nível de importância: 1-7)	Muito Importante (Nível de importância: 8-10)
Investigação e Desenvolvimento	Sim	32%	68%
Ensaio Clínicos	Sim	29%	71%
Autorização de Introdução no Mercado	Sim	32%	68%
Fabrico	Sim	32%	68%
Distribuição Grossista	Sim	29%	71%
Prescrição e Dispensa de Medicamentos	Sim	28%	72%
Farmacovigilância	Sim	29%	71%
Farmacoeconomia	Sim	28%	72%

Tabela 13 - Inclusão de actividades de regulação e avaliação do medicamento em função da importância atribuída à existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

Estes resultados permitem afirmar que independentemente da actividade que os profissionais considerem incluir no âmbito de uma Norma de BPR, o nível de importância atribuído a essa Norma que se destaca pertence ao grupo “muito importante” (avaliações de 8 - 10).

No anexo 4 encontra-se com maior detalhe os resultados desta correlação.

3.4.2. Relação entre o Âmbito da Norma e a Área de Trabalho

Dos 30 profissionais cuja área de trabalho é os Assuntos Regulamentares, 29 consideraram que a actividade de Autorização de Introdução no Mercado deve ser incluída no âmbito da Norma de BPR.

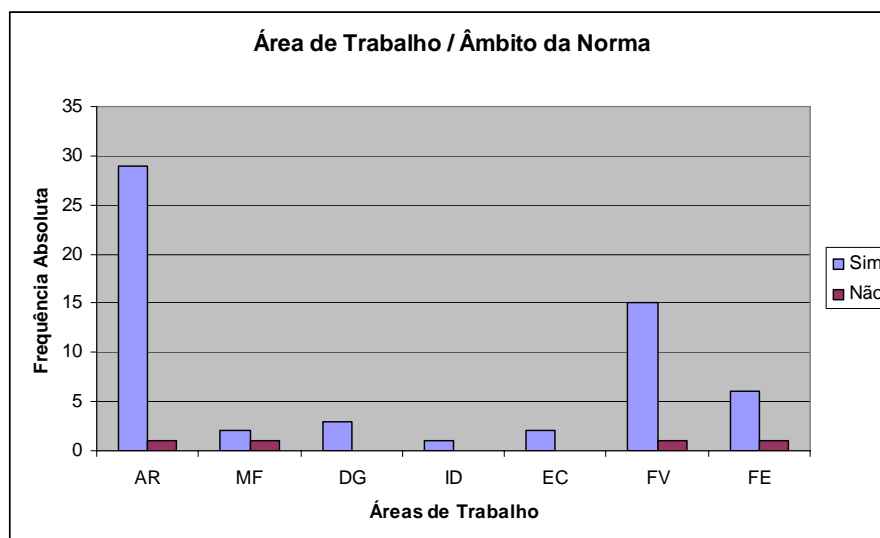


Figura 29 - Área de trabalho / Inclusão na Norma

Abreviaturas: ID - Investigação e Desenvolvimento; EC - Ensaios Clínicos; AR – Assuntos Regulamentares; DG - Distribuição Grossista; FV - Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia; MF – Marketing Farmacêutico.

3.5. Integração dos Requisitos de um Sistema de Gestão da Qualidade numa Norma de Boas Práticas Regulamentares

A adopção de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) fomenta uma abordagem das actividades por processos combinada com uma metodologia conhecida por ciclo PDCA (*Plan-Do-Check-Act*) (ver Capítulo I, “Enquadramento dos Sistemas de Gestão da Qualidade” 1.3.1 “Abordagem por processos”). A aplicação dos requisitos de um SGQ como a auditorias, acções correctivas e preventivas e melhoria contínua às actividades de avaliação e regulação organizadas por processos será uma mais valia, dado que permitirá um maior controlo sobre a sua eficácia e eficiência.

O objectivo desta questão foi perceber se os profissionais concordariam com esta abordagem, ou seja, com a adopção de uma Norma que integre os requisitos de um SGQ aplicado às actividades de

avaliação e regulação do medicamento. Dado que a proposta de Norma de BPR, apresentada no Capítulo III, foi elaborada integrando os requisitos de um SGQ, pretende-se “validar” esta abordagem. Os resultados apresentam-se seguidamente na Figura 30.

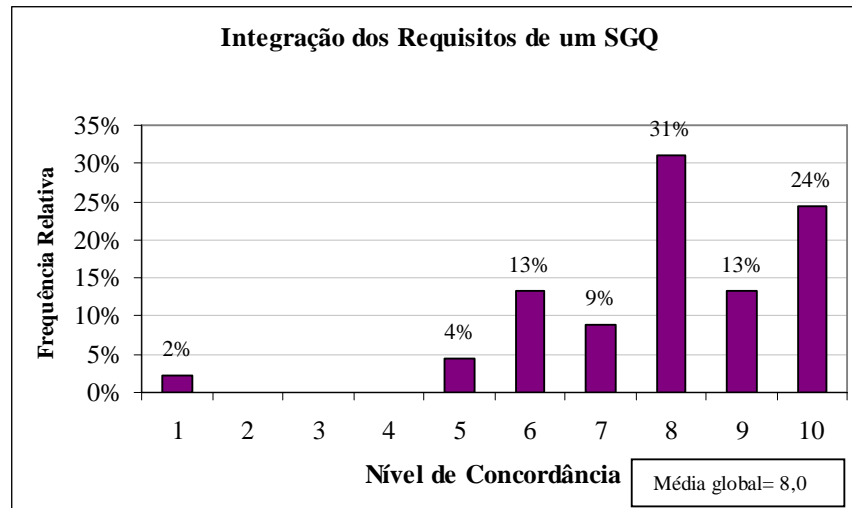


Figura 30 - Nível de concordância com a adoção de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares que integre os requisitos de um sistema de gestão da qualidade

O nível médio de concordância com a adoção de uma Norma que integre os requisitos de um SGQ aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento é de nível elevado (8,0). Dos profissionais que responderam:

- 68% concordam fortemente (nível de concordância: 8-10) com uma Norma que integre os requisitos de um SGQ aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento;
- 26% concordam medianamente (nível de concordância: 5-7) com uma Norma que integre os requisitos de um SGQ aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento;
- 2% atribuem um nível de concordância baixo (nível de concordância: < 5) a uma Norma que integre os requisitos de um SGQ aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento.

Tendo em conta os resultados obtidos pode-se concluir que os profissionais concordam com a adoção de uma Norma que integre os requisitos de um SGQ aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento e, como tal, a inclusão destes requisitos na proposta de Norma apresentada no Capítulo III fica “validada”.

3.5.1. Relação entre a Integração dos Requisitos de um Sistema de Gestão da Qualidade e a Importância da Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

Pretendeu-se relacionar a importância da existência de uma Norma de BPR e a integração na sua estrutura dos requisitos aplicáveis a um SGQ. O objectivo deste cruzamento, foi perceber qual é a relação existente entre a importância da existência de uma Norma de BPR e a integração dos requisitos de um SGQ, nomeadamente, perceber se os profissionais que consideraram muito importante a existência de uma Norma de BPR, consideraram também, que esta devia integrar os requisitos de um SGQ.

De forma a analisar esta relação, as respostas relativas à importância da existência de uma Norma de BPR foram divididas em dois grupos:

- Os profissionais que consideraram **muito importante** a existência de uma Norma de BPR (avaliações de 8, 9 ou 10);
- Os profissionais que consideraram **pouco ou apenas medianamente** importante a existência de uma Norma de BPR (avaliações de 7 ou menos).

Posteriormente foi efectuado o cruzamento entre estes dois grupos e a média do nível de concordância com a adopção de uma Norma de BPR que integrasse os requisitos de um SGQ, encontrando-se a representação na figura abaixo (Figura 31).

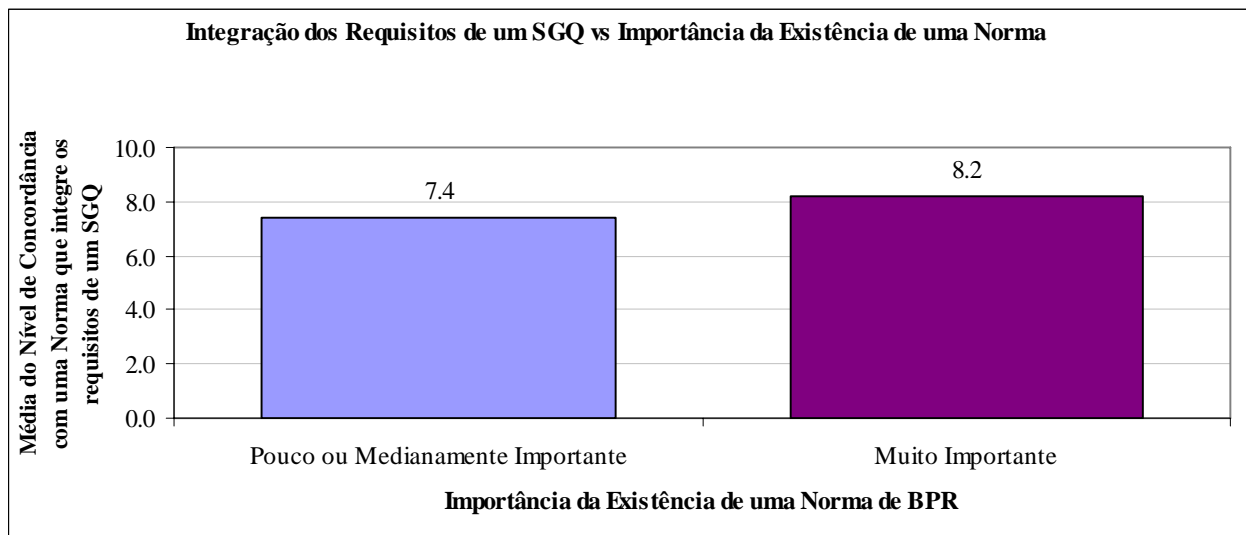


Figura 31 - Concordância com a adopção de uma Norma que integre os requisitos de um sistema de gestão da qualidade em função da importância da existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

Da análise do gráfico anterior, pode-se constatar que o nível médio de concordância com a adopção de uma Norma de BPR que integre os requisitos de um SGQ foi de 8,2 para os profissionais que consideraram **muito importante** a existência de uma Norma de BPR e de 7,4 para os profissionais que consideraram **pouco ou apenas medianamente** importante a existência de uma Norma de BPR.

De notar que estes valores são próximos e revelam que independentemente da importância atribuída à existência da Norma de BPR, a média de concordância com adopção de uma Norma que integre os requisitos de um SGQ na sua estrutura é elevada.

3.6. Requisitos do Sistema de Gestão da Qualidade

Nesta secção do questionário foram abordados os princípios / requisitos gerais relativos à implementação de um SGQ de acordo com a Norma ISO 9001:2008 e sua adaptação às actividades de avaliação e regulação do medicamento. Estes princípios / requisitos podem ser divididos nos seguintes grupos:

- Abordagem por processos;
- Abordagem baseada na ciência;
- Requisitos relativos à concepção de um SGQ e sua documentação;
- Requisitos relativos à responsabilidade da gestão como focalização no cliente e parceiros, política da qualidade, planeamento, objectivos e revisão;
- Requisitos relacionados com gestão de recursos.

Tendo por base a adopção de um SGQ, no âmbito das actividades de regulação e avaliação do medicamento, pretendeu-se conhecer o nível de concordância com cada um dos princípios / requisitos do SGQ para “validar” a sua inclusão na proposta de Norma de BPR, apresentada no Capítulo III.

Os requisitos relacionados com o produto / serviço e com a medição, análise e melhoria foram avaliados em secções separadas do questionário.

A representação gráfica dos resultados obtidos apresenta-se na Figura 32.

Os requisitos do SGQ com maior nível de concordância entre os profissionais que responderam foram:

- 2.1.6 - Comprometimento Formal da Gestão de Topo (9,5);
- 2.1.12 - Definição de Responsabilidades e Autoridades (9,4);

- 2.1.10 - Integridade do SGQ face a alterações (9,3);
- 2.1.7 - Definição da Política da Qualidade (9,3),

Há em geral uma concordância elevada com a inclusão dos restantes requisitos.

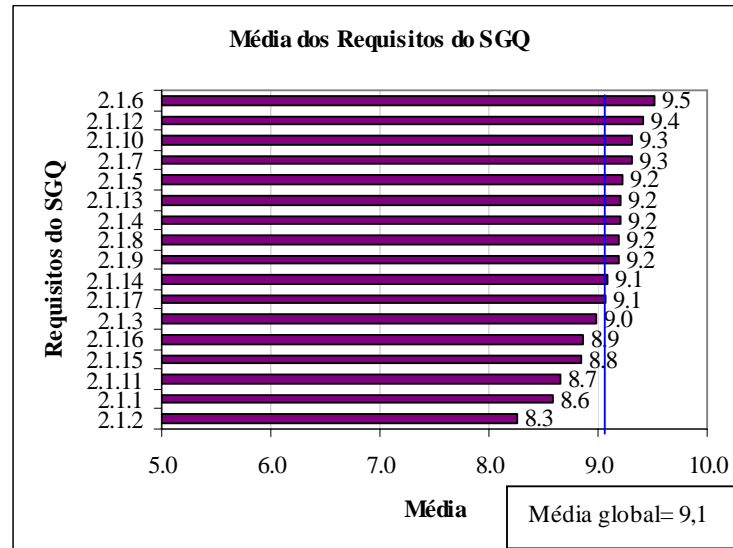


Figura 32 - Média do nível de concordância com os requisitos do sistema de gestão da qualidade

Legenda: 2.1.1 Abordagem por Processos; 2.1.2 Abordagem Baseada na Ciência; 2.1.3 Inclusão de Actividades Subcontratadas; 2.1.4 Procedimentos Documentados; 2.1.5 Documentação Controlada; 2.1.6 Comprometimento Formal da Gestão de Topo; 2.1.7 Definição da Política da Qualidade; 2.1.8 Definição de Objectivos da Qualidade Mensuráveis; 2.1.9 Planeamento das Actividades; 2.1.10 Integridade do SGQ face a alterações; 2.1.11 Integração de Requisitos de Clientes e Parceiros; 2.1.12 Definição de Responsabilidades e Autoridades; 2.1.13 Existência de Organograma e Descrições de Funções; 2.1.14 Comunicação Interna e Externa; 2.1.15 Revisão do SGQ; 2.1.16 Competências Necessárias para o Pessoal; 2.1.17 Formação e Avaliação da sua Eficácia.

A concordância com a adopção de uma Norma que integre os requisitos de um SGQ é elevada e os requisitos propostos são de aceitação consensual. Estes resultados confirmam a inclusão destes requisitos na proposta de Norma apresentada no Capítulo III.

Os requisitos onde se comprova a maior divisão entre os inquiridos que concordam fortemente (nível de concordância: 8-10) com a adopção da Norma e os que concordam apenas moderadamente (nível de concordância: 5-7) são:

- 2.1.2 - Abordagem Baseada na Ciência
- 2.1.1 - Abordagem por Processos
- 2.1.16 - Competências Necessárias para o Pessoal
- 2.1.15 - Revisão do SGQ

A existência de divisão no requisito “abordagem baseada na ciência” é importante e preocupante e pode relevar pouca percepção face a iniciativas recentes na “agenda” global como: gestão de risco e *quality by design*.

A determinação de competências necessárias para o pessoal está directamente relacionada com a gestão de recursos humanos, que segundo a Norma ISO 9001:2008, devem ter competência com base em, escolaridade, formação, saber fazer e experiência. O pessoal que directa ou indirectamente exerce funções no âmbito das actividades de regulação e avaliação do medicamento deve ter a competência necessária, como tal, é questionável haver divisão quanto à adopção deste requisito.

A abordagem por processos está directamente relacionada com a organização das actividades de forma a obter resultados mais eficientes. A existência de divisão pode estar relacionada com dúvidas na aplicação do conceito “abordagem por processos”, sobre o que se entende por “processo”, como é que se organizam os vários processos (interacção) numa organização, quais são as *entradas* e as *saídas* de cada processo e como é que se monitorizam.

A revisão do SGQ é um dos requisitos que visa a melhoria contínua do SGQ, a divisão dos profissionais nesta matéria poderá relevar que não é evidente para eles esta associação. A revisão do SGQ deve incluir a avaliação de oportunidades de melhoria, necessidades de alterações, incluindo a política da qualidade e os objectivos da qualidade.

No anexo 5 encontra-se com maior detalhe os resultados desta análise.

3.7. Requisitos das Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento

A definição dos requisitos a constar de uma Norma de BPR é muito importante dado que é a secção que corresponde à realização do produto / serviço. Os requisitos aplicáveis às actividades de avaliação e regulação do medicamento têm que ser característicos destas actividades e têm que ser simultaneamente flexíveis para integrarem procedimentos operacionais em permanente adaptação à evolução legislativa, normativa e regulamentar, na área do Medicamento.

Foram definidas 3 subsecções de requisitos no questionário em relação às quais foi solicitado aos inquiridos para assinalar o nível de importância / concordância:

- Aspectos gerais das actividades de regulação e avaliação do medicamento;
- Aspectos específicos das actividades de regulação e avaliação do medicamento;
- Aspectos relativos à gestão da informação do medicamento.

O objectivo da abordagem destes requisitos no questionário foi “validar” os requisitos aplicáveis às actividades de regulação e avaliação do medicamento seleccionados para inclusão no âmbito da proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares, apresentada no Capítulo III.

No Anexo 6 está presente informação mais pormenorizada relativa ao tratamento desta secção do questionário.

3.7.1. Aspectos Gerais das Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento

Foram enumerados aspectos transversais a todas as actividades de regulação e avaliação do medicamento e que reflectem principalmente a necessidade de articulação e comunicação entre as várias actividades.

Na Figura 33 estão descritos e representados os aspectos gerais que foram sujeitos à avaliação pelos inquiridos.

Pode-se verificar, a partir da análise do gráfico, que a apreciação dos requisitos relativos aos aspectos gerais das actividades de regulação e avaliação do medicamento atribui elevada importância a todos os requisitos (média global: 8,8) evidenciando-se as seguintes atribuições:

- 3.1.1 - Estabelecer Requisitos Legislativos e Regulamentares Aplicáveis (9,3);
- 3.1.7 - Conceber e Implementar um Sistema de Arquivo da Documentação (9,0).

O aspecto menos bem classificado foi “3.1.2 - Planear desde a Fase mais Precoce da Investigação” (8,2).

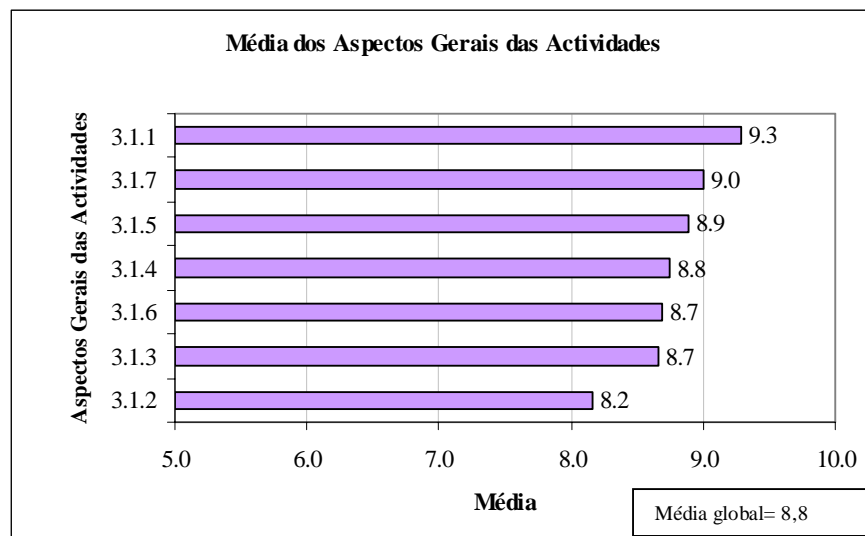


Figura 33 - Média do nível de importância dos aspectos gerais das actividades de regulação e avaliação do medicamento

Legenda: 3.1.1 Estabelecer Requisitos Legislativos e Regulamentares Aplicáveis; 3.1.2 Planear desde a Fase mais Precoce da Investigação; 3.1.3 Considerar as Especificidades de cada Tipo de Medicamento; 3.1.4 Estabelecer Requisitos Associados à Gestão de Risco; 3.1.5 Articular entre as Várias Fases do Ciclo do Medicamento; 3.1.6 Consistentes de Forma a Permitir uma Melhor Utilização dos Recursos; 3.1.7 Conceber e Implementar um Sistema de Arquivo da Documentação.

3.7.2. Aspectos Específicos das Actividades de Regulação e Avaliação do Medicamento

Foram definidos três aspectos específicos, para cada actividade de regulação e avaliação do medicamento, relacionados com iniciativas / discussões recentes na área do medicamento e que reflectem uma aproximação ao *estado da arte*.

Na Figura 34 é apresentada a média de concordância dos três aspectos específicos aplicáveis a cada actividade de regulação e avaliação do medicamento.

Para quase todas as actividades, há uma forte aprovação geral dos aspectos específicos propostos no questionário, exceptuam-se as actividades de Investigação e Desenvolvimento e Ensaio Clínicos onde existe uma aprovação apenas mediana dos aspectos específicos relativos a estas actividades (7,9 e 7,6 respectivamente).

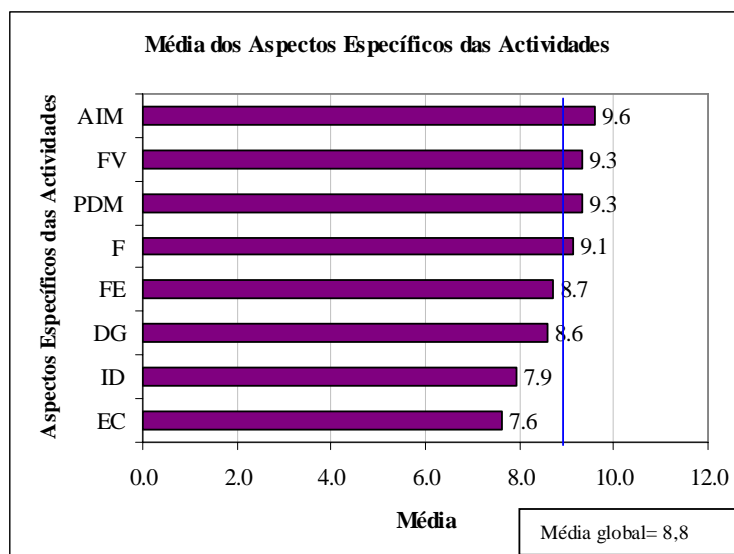


Figura 34 - Média do nível de concordância com os aspectos específicos das actividades de regulação e avaliação do medicamento

Abreviaturas: ID - Investigação e Desenvolvimento; EC - Ensaio Clínico; AIM - Autorização de Introdução do Mercado; F – Fabrico; DG - Distribuição Grossista; PDM - Prescrição e Dispensa de Medicamentos; FV – Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia.

3.7.3. Gestão da Informação do Medicamento

Dado que os aspectos da gestão da informação do medicamento são transversais a todas as actividades e são um tema actual e sensível devido a questões de transparência, comunicação e confidencialidade, foi considerado relevante tratar num subsecção à parte no questionário.

Os requisitos avaliados pelos inquiridos e a média do nível de importância atribuído a cada requisito encontra-se representado na Figura 35.

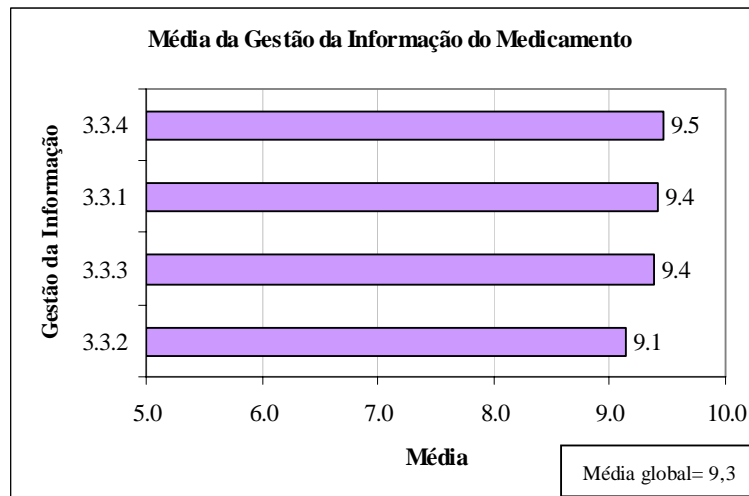


Figura 35 - Média do nível de importância dos requisitos da gestão da informação do medicamento

Legenda: 3.3.1 Transparência na Disponibilização da Informação; 3.3.2 Implementar Sistemas de Gestão de Informação Robustos; 3.3.3 Canal de Comunicação Aberto entre as Empresas e as Autoridades; 3.3.4 Assegurar a Confidencialidade da Informação

Da análise dos resultados observa-se que a importância dada a cada requisito relacionado com gestão da informação do medicamento foi elevada (média de importância global = 9,3).

3.7.4. Relação entre as Actividades a Incluir no Âmbito da Norma e os Aspectos Gerais

Com este cruzamento pretende-se conhecer a relação entre as actividades de regulação e avaliação que tiveram indicação positiva quanto à inclusão na Norma e a importância dada aos aspectos gerais.

Na Tabela 14, encontra-se a representação da média da importância para cada aspecto geral em função da inclusão de cada actividade de regulação e avaliação do medicamento na Norma de BPR. No Anexo 8 está presente informação adicional para analisar a tabela seguinte, como referência ao máximo e ao mínimo.

Com base nesta tabela, podemos afirmar que todos os profissionais que responderam atribuíram uma ponderação elevada a todos os requisitos apresentados.

	REQUISITOS	ID (Sim- média)	EC (Sim - média)	AIM (Sim- média)	F (Sim- média)	DG (Sim- média)	PDM (Sim- média)	FV (Sim- média)	FE (Sim- média)
3.1.1	Estabelecer Requisitos Legislativos e Regulamentares Aplicáveis	9,5	9,3	9,3	9,4	9,3	9,8	9,3	9,7
3.1.2	Planear desde a Fase mais Precoce da Investigação	8,5	8,2	8,3	8,2	8,1	8,8	8,2	8,8
3.1.3	Considerar as Especificidades de cada Tipo de Medicamento	8,9	8,9	8,6	8,9	8,8	9,0	8,6	9,0
3.1.4	Estabelecer Requisitos Associados à Gestão de Risco	9,0	8,8	8,8	8,9	8,8	9,2	8,8	9,2
3.1.5	Articular entre as Várias Fases do Ciclo do Medicamento	9,0	9,0	8,9	9,1	9,0	9,2	8,9	9,2
3.1.6	Consistentes de Forma a Permitir uma Melhor Utilização dos Recursos	9,0	8,8	8,8	8,7	8,6	9,2	8,7	9,1
3.1.7	Conceber e Implementar um Sistema de Arquivo da Documentação	9,0	9,1	9,0	9,1	9,0	8,9	9,0	9,0

Tabela 14 - Relação entre a inclusão das actividades de regulação e avaliação do medicamento e a média da importância atribuída aos seus aspectos gerais

Abreviaturas: ID - Investigação e Desenvolvimento; EC - Ensaios Clínicos; AIM - Autorização de Introdução do Mercado; F – Fabrico; DG - Distribuição Grossista; PDM - Prescrição e Dispensa de Medicamentos; FV – Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia.

3.7.5. Relação entre as Actividades a Incluir no Âmbito da Norma e os Aspectos Específicos

Com este cruzamento pretende-se conhecer para as actividades de regulação e avaliação a incluir na Norma de BPR, o nível de concordância de cada actividade com o respectivo grupo de aspectos específicos.

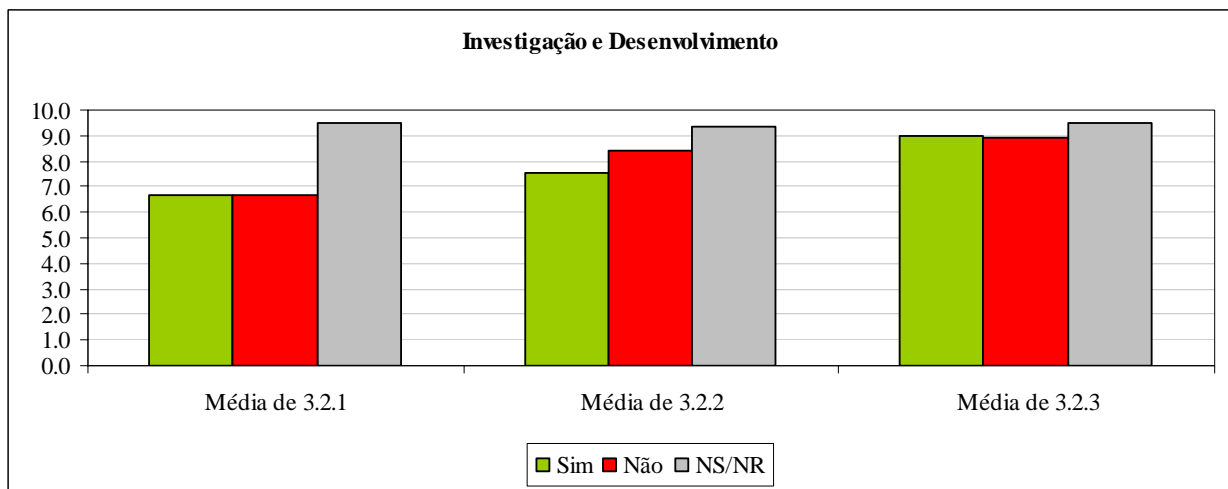


Figura 36 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - investigação e desenvolvimento) em função da questão 1.3.1 (investigação e desenvolvimento)

Legenda: 3.2.1 Necessidade de estabelecer novos requisitos para os ensaios não-clínicos; 3.2.2 Os ensaios não-clínicos devem ter desenhos adaptativos 3.2.3 A extrapolação dos resultados dos ensaios não-clínicos deve ser cuidadosa.

A média atribuída a cada um dos aspectos específicos é semelhante entre o grupo que respondeu que a actividade de investigação e desenvolvimento devia ser incluída na Norma de BPR (62%) e o grupo que respondeu que esta actividade não devia ser incluída (27%), com excepção do requisito 3.2.2 “Os ensaios não-clínicos devem ter desenhos adaptativos” em que o grupo do “Não” atribuiu uma ponderação mais elevada.

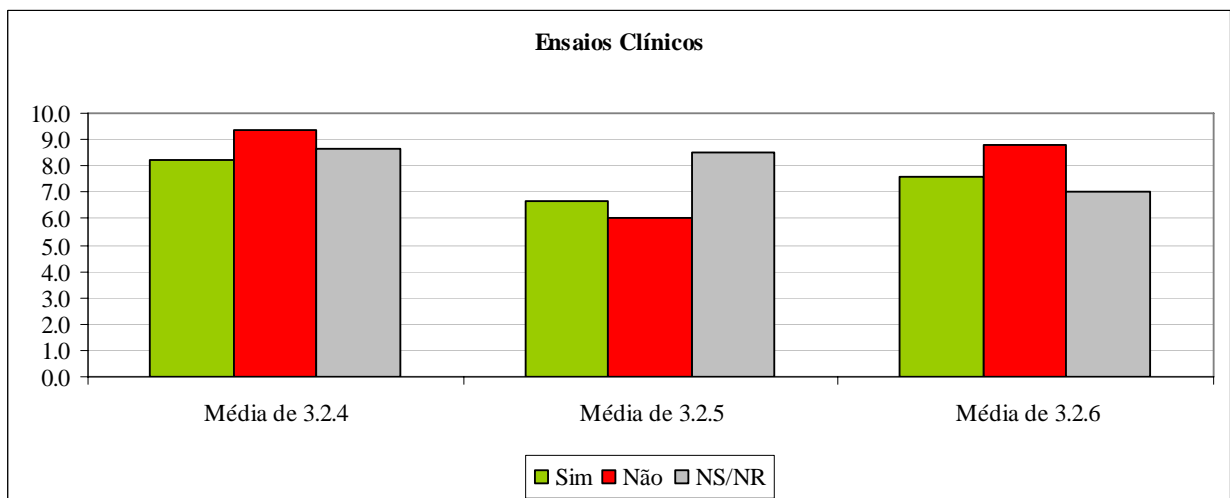


Figura 37 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - ensaios clínicos) em função da questão 1.3.2 (ensaio clínicos)

Legenda: 3.2.4 A avaliação regulamentar e ética dos ensaios clínicos deve ser independente; 3.2.5 Devem qualificar-se novos biomarcadores e substituir os "endpoints" 3.2.6 Deve ser minimizado o risco de insucesso dos ensaios clínicos.

Curiosamente foi entre os profissionais que consideraram não dever os ensaios clínicos ser incluídos como actividade de avaliação e regulação (16%), que aspectos específicos da área de ensaios clínicos obtiveram as avaliações mais elevadas. É o caso dos aspectos:

- A avaliação regulamentar e ética dos ensaios clínicos deve ser independente;
- Deve ser minimizado o risco de insucesso dos ensaios clínicos.

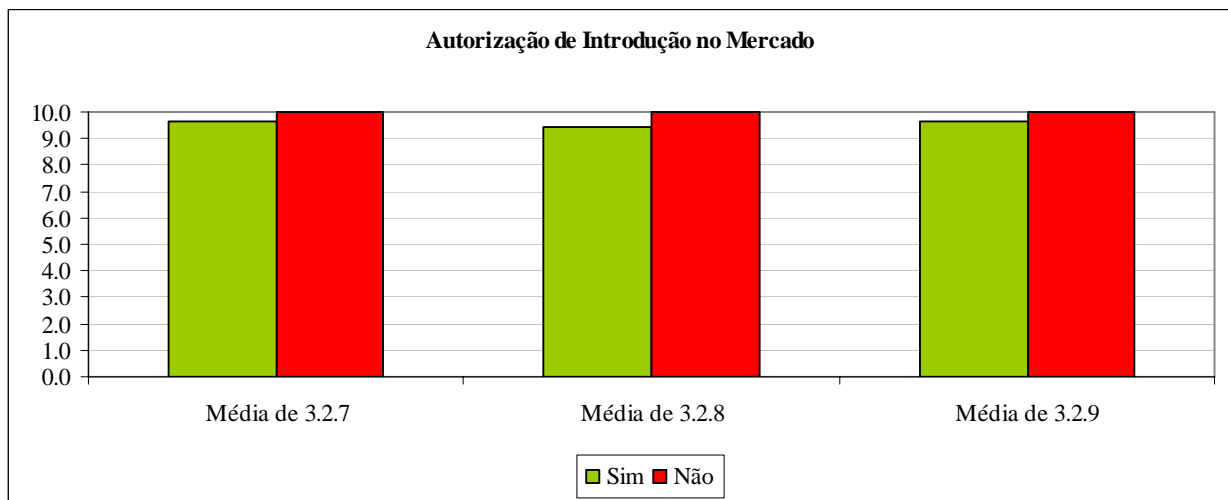


Figura 38 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - autorização de introdução no mercado) em função da questão 1.3.3 (autorização de introdução no mercado)

Legenda: 3.2.7 A qualidade, segurança e eficácia do medicamento deve ser demonstrada; 3.2.8 A documentação do medicamento deve reflectir o progresso técnico-científico; 3.2.9 Devem ser desenvolvidos procedimentos de avaliação eficazes e transparentes.

A média atribuída pelos profissionais que consideraram que a actividade de Autorização de Introdução no Mercado devia ser incluída (98%) foi elevada, o que reforça a importância da inclusão destes requisitos na Norma de BPR.

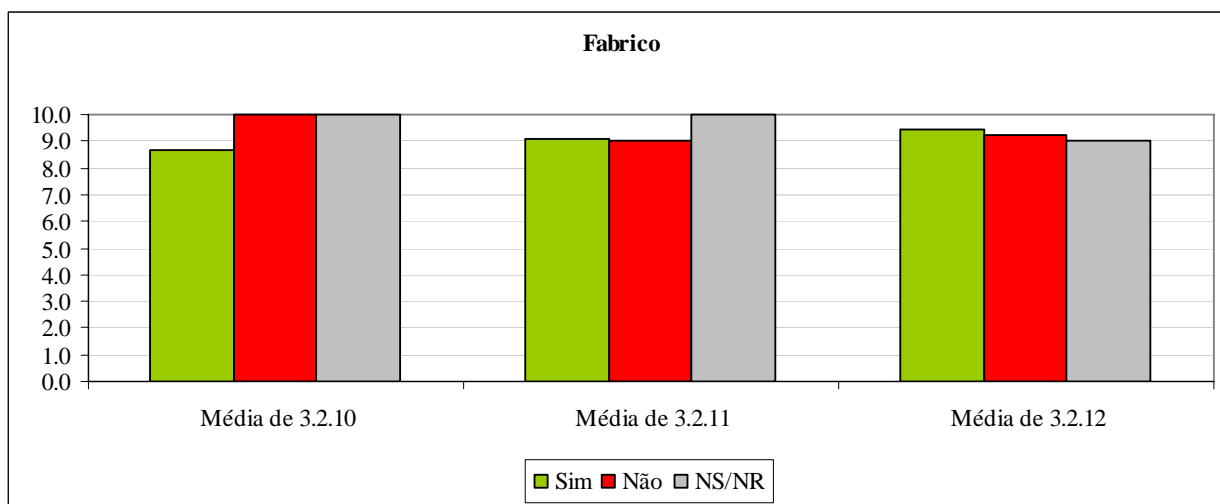


Figura 39 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - fabrico) em função da questão 1.3.4 (fabrico)

Legenda: 3.2.10 A abordagem ao desenvolvimento farmacêutico deve ser "*quality by design*"; 3.2.11 A gestão de risco deve integrar o sistema de qualidade do fabricante; 3.2.12 Deve ser assegurado o controlo das matérias-primas quanto à sua origem.

A média do nível de concordância é elevada, sendo curioso que o grupo de profissionais que considera a não inclusão do fabrico no âmbito de uma Norma de BPR (18%) atribuiu um valor mais elevado ao requisito "3.2.10 - A abordagem ao desenvolvimento farmacêutico deve ser "*quality by design*".

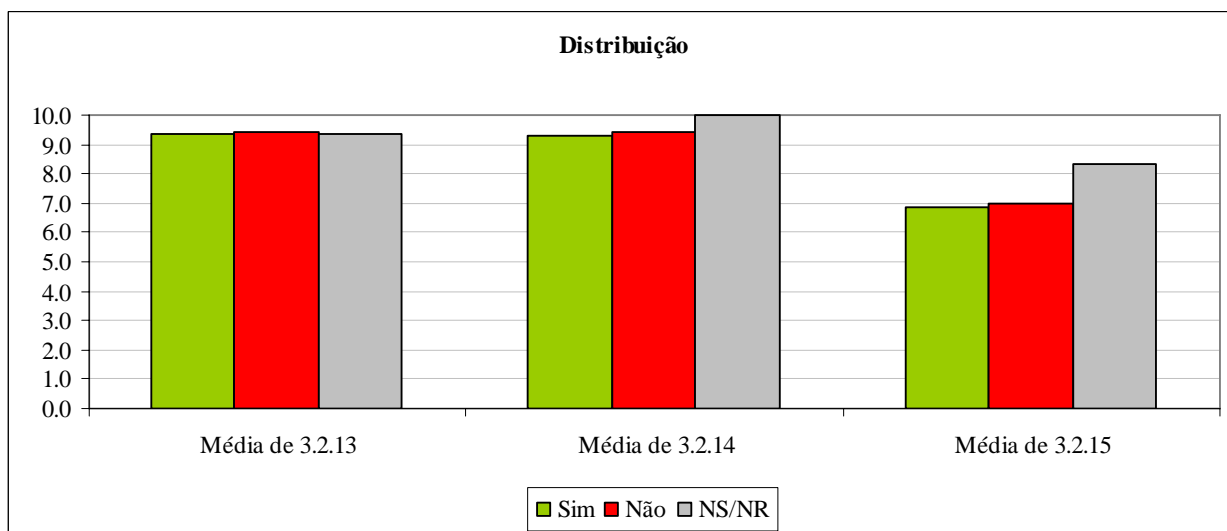


Figura 40 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo - distribuição grossista) em função da questão 1.3.5 (distribuição grossista)

Legenda: 3.2.13 Deve ser assegurado o controlo dos canais de distribuição do medicamento; 3.2.14 Deve haver comunicação entre os distribuidores sobre casos de contrafacção; 3.2.15 A distribuição paralela favorece a contrafacção de medicamentos.

A média atribuída pelos profissionais que consideraram que a actividade de Distribuição (69%) devia ser incluída foi elevada, com excepção do requisito “3.2.15 - A distribuição paralela favorece a contrafacção de medicamentos”.

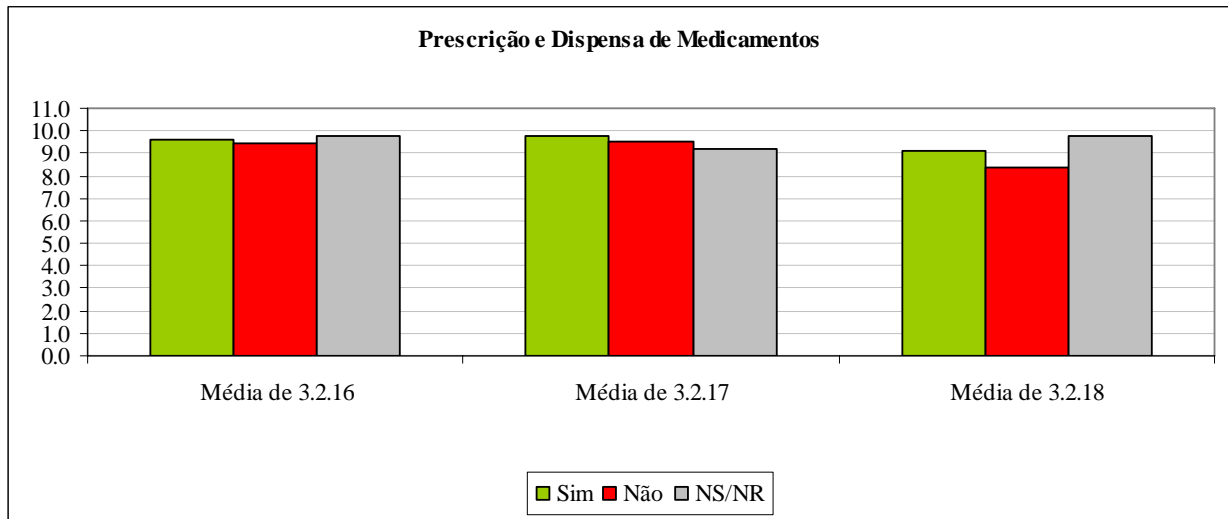


Figura 41 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo – prescrição e dispensa) em função da questão 1.3.6 (prescrição e dispensa)

Legenda: **3.2.16** A prescrição e a dispensa deve promover o uso racional do medicamento; **3.2.17** Os folhetos informativos devem conter informação objectiva e compreensível; **3.2.18** A informação prestada sobre o medicamento não deve ter carácter promocional.

A média atribuída pelos profissionais que consideraram que a actividade de Prescrição e a Dispensa devia ser incluída (40%) foi elevada, verificando-se que a media atribuída pelos profissionais que não concordam com a sua inclusão (49%) foi também elevada. Estes resultados reforçam a importância destes requisitos específicos.

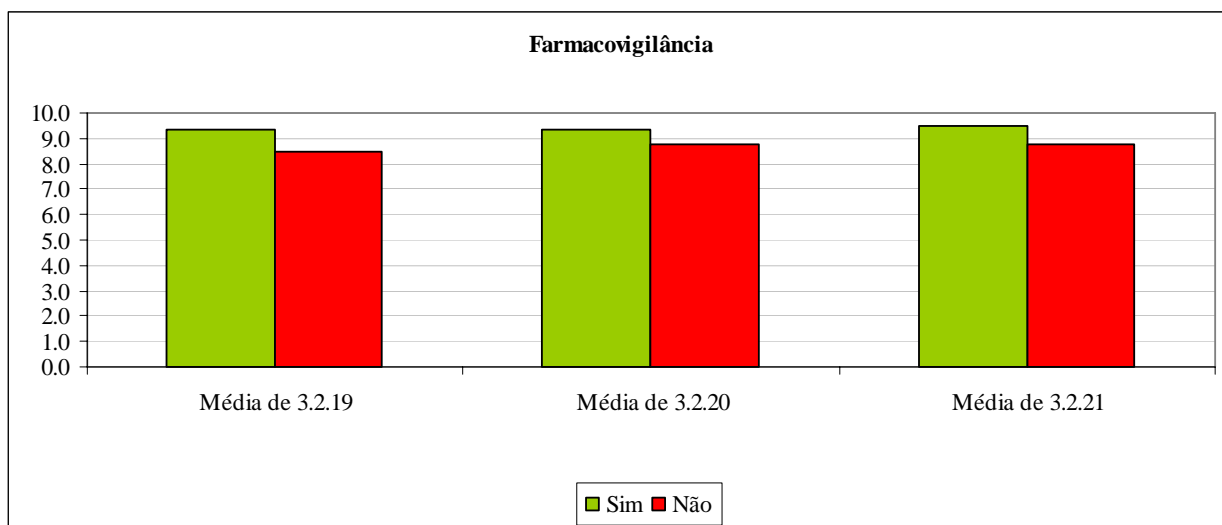


Figura 42 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo – farmacovigilância) em função da questão 1.3.7 (farmacovigilância)

Legenda: 3.2.19 Na monitorização contínua da FV deve haver uma abordagem pro-activa; 3.2.20 Um sistema de FV deve contemplar uma estratégia de gestão de risco; 3.2.21 Deve ser assegurada comunicação em FV ao longo do ciclo do medicamento.

A média do nível de concordância é elevada para todos os requisitos e para os dois grupos: grupo favorável à inclusão da actividade de Farmacovigilância na Norma de BPR (91%) e grupo que não concorda com a sua inclusão (9%).

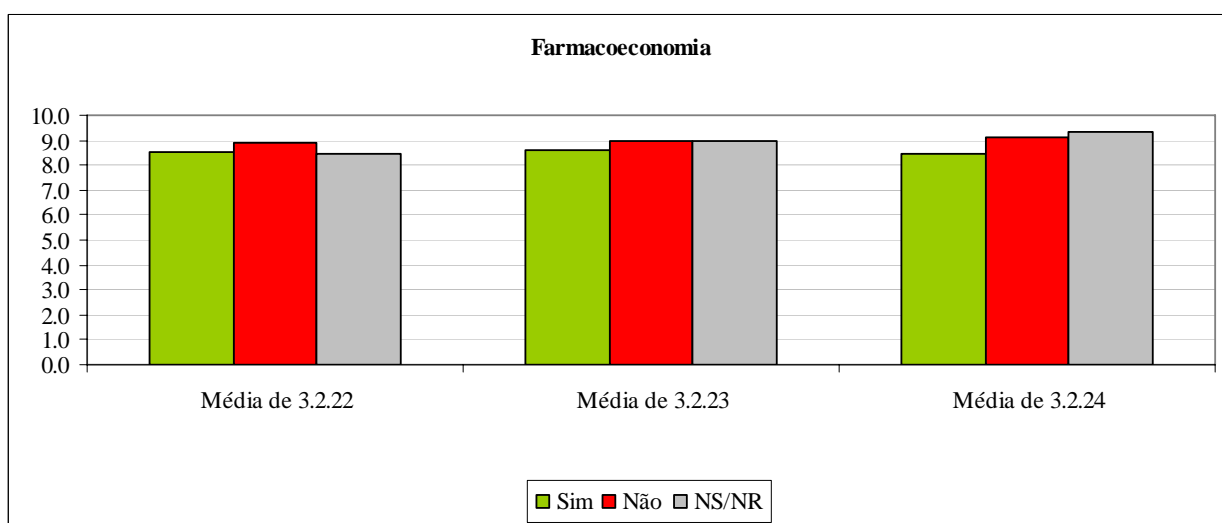


Figura 43 - Média do nível de concordância da questão 3.2 (subgrupo – farmacoeconomia) em função da questão 1.3.8 (farmacoeconomia)

Legenda: 3.2.22 A avaliação económica permite uma alocação de recursos mais eficiente; 3.2.23 A comparticipação deve basear-se na análise integrada de várias técnicas; 3.2.24 A análise económica centra-se no tratamento e não apenas no medicamento.

A média do nível de concordância é elevada para todos os requisitos e para os dois grupos: grupo favorável à inclusão da actividade de Farmacoeconomia na Norma de BPR (56%) e grupo que não concorda com a sua inclusão (29%).

3.7.6. Relação entre as Actividades a Incluir no Âmbito da Norma e a Gestão da Informação do Medicamento

Na Figura 44 está representado o cruzamento entre cada actividade a ser incluída na Norma e a média da importância encontrada para cada requisito considerado no âmbito da gestão da informação do medicamento.

As actividades de Prescrição e Dispensa de Medicamentos e de Farmacoeconomia foram as que obtiveram médias de importância mais elevadas. Todas as actividades obtiveram para o requisito “3.3.2 - Implementar Sistemas de Gestão do Medicamento Robustos” uma média ligeiramente inferior aos restantes.

As três actividades que obtiveram uma resposta mais unânime quanto à sua inclusão (Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Ensaios Clínicos), mantêm para cada requisito uma média de importância igual ou muito similar.

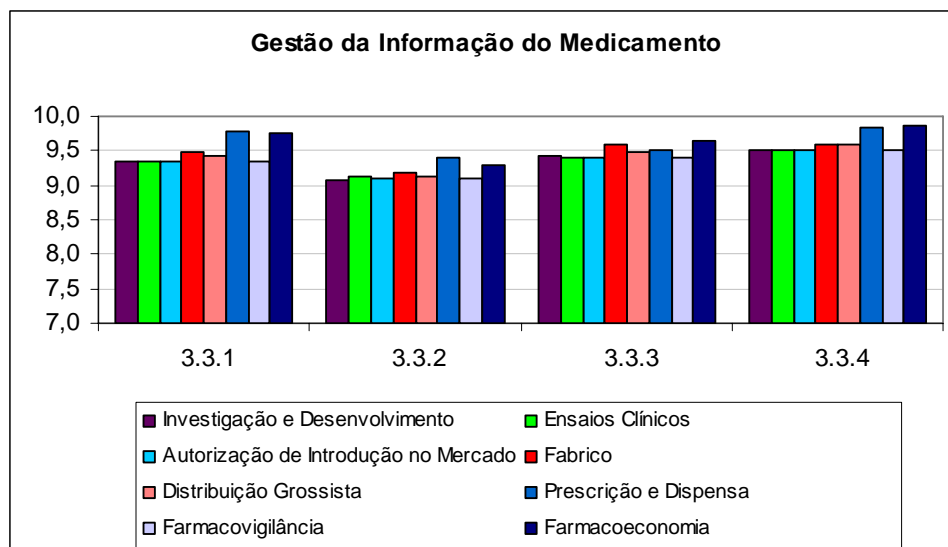


Figura 44 - Relação entre a inclusão das actividades de regulação e avaliação do medicamento e média da importância dos requisitos da gestão da informação do medicamento

Legenda: 3.3.1 Transparência na Disponibilização da Informação; 3.3.2 Implementar Sistemas de Gestão de Informação Robustos; 3.3.3 Canal de Comunicação Aberto entre as Empresas e as Autoridades; 3.3.4 Assegurar a Confidencialidade da Informação

Pode-se concluir deste resultado que todos os profissionais que responderam atribuíram elevada ponderação a todos os requisitos apresentados.

3.8. Medição, Análise e Melhoria

Nesta secção foram enumerados os requisitos do SGQ relacionados com a medição, análise e melhoria. Estes requisitos foram definidos com base na Norma ISO 9001:2008.

O nível de concordância com os requisitos relacionados com medição, análise e melhoria de um Sistema de Gestão da Qualidade aplicado na óptica das actividades internas de avaliação e regulação de uma empresa farmacêutica foi elevado (média global = 9,2), como representado na Figura 45.

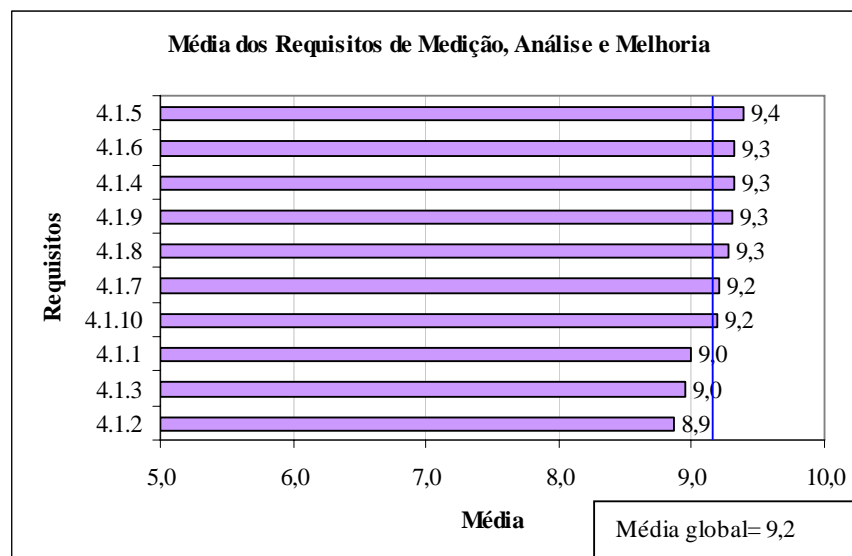


Figura 45 - Média do nível de concordância com os requisitos de medição, análise e melhoria

Legenda: **4.1.1** Determinação de Indicadores para os Processos; **4.1.2** Monitorizar a Satisfação dos Clientes e Parceiros; **4.1.3** Realizar Auditorias Internas para Avaliar o SGQ; **4.1.4** Registrar e Tratar as Não-Conformidades; **4.1.5** Empreender Acções Correctivas e Preventivas; **4.1.6** Efectuar uma Análise e Redução dos Riscos Identificados; **4.1.7** Monitorizar o Nível de Conformidade Regulamentar; **4.1.8** Assegurar a Conformidade do SGQ; **4.1.9** Avaliar a Eficácia e Eficiência do SGQ; **4.1.10** A Melhoria Contínua deve ser uma das Saídas da Revisão do SGQ.

Os requisitos com um nível de concordância inferior à média global foram:

- 4.1.1 - Determinação de Indicadores para os Processos (9,0)
- 4.1.2 - Monitorizar a Satisfação dos Clientes e Parceiros (8,9)
- 4.1.3 - Realizar Auditorias Internas para Avaliar o SGQ (9,0)

O requisito “4.1.5 Empreender Acções Correctivas e Preventivas” foi o que obteve o nível de concordância mais elevado, no entanto, o requisito “4.1.3 Realizar Auditorias Internas para Avaliar o SGQ” foi um dos que obteve um nível de concordância inferior o que revela que os profissionais que responderam interpretam estes dois requisitos de uma forma isolada quando na realidade a realização de auditorias é umas das vias para empreender acções correctivas e preventivas.

Outro ponto interessante é o facto da monitorização da satisfação dos clientes e parceiros ser o requisito com o nível de concordância menos elevado (8,9).

Pode-se, no entanto, concluir que todos os profissionais que responderam atribuíram elevada ponderação a todos os requisitos apresentados.

3.8.1. Relação entre os Requisitos de Medição, Análise e Melhoria e as Actividades a Incluir no Âmbito da Norma

Com este cruzamento pretende-se conhecer a relação entre as actividades de avaliação e regulação que obtiveram indicação positiva quanto à inclusão na Norma e o nível de concordância com os requisitos relacionados com a medição, análise e melhoria de um SGQ (ver Tabela 15).

	REQUISITOS	ID (Sim- média)	EC (Sim- média)	AIM (Sim- média)	F (Sim- média)	DG (Sim- média)	PDM (Sim- média)	FV (Sim- média)	FE (Sim- média)
4.1.1	Determinação de Indicadores para os Processos	8.9	9.0	9.0	9.0	8.9	9.1	9.0	9.1
4.1.2	Monitorizar a Satisfação dos Clientes e Parceiros	8.9	8.9	8.9	8.8	8.8	9.0	8.8	9.0
4.1.3	Realizar Auditorias Internas para Avaliar o SGQ	8.9	8.9	9.0	9.1	9.0	9.1	8.9	9.0
4.1.4	Registar e Tratar as Não-Conformidades	9.3	9.3	9.3	9.4	9.4	9.4	9.3	9.4
4.1.5	Empreender Acções Correctivas e Preventivas	9.3	9.4	9.4	9.5	9.5	9.4	9.3	9.4
4.1.6	Efectuar uma Análise e Redução dos Riscos Identificados	9.3	9.4	9.3	9.5	9.5	9.6	9.3	9.5
4.1.7	Monitorizar o Nível de Conformidade Regulamentar	9.3	9.2	9.2	9.3	9.3	9.3	9.1	9.4
4.1.8	Assegurar a Conformidade do SGQ	9.2	9.3	9.3	9.3	9.3	9.4	9.3	9.3
4.1.9	Avaliar a Eficácia e Eficiência do SGQ	9.2	9.3	9.3	9.4	9.3	9.4	9.3	9.4
4.1.10	A Melhoria Contínua deve ser uma das Saídas da Revisão do SGQ	9.0	9.2	9.2	9.2	9.3	9.2	9.2	9.2

Tabela 15 - Relação entre as actividades de avaliação e regulação do medicamento e os requisitos de medição, análise e melhoria

Abreviaturas: ID - Investigação e Desenvolvimento; EC - Ensaios Clínicos; AIM - Autorização de Introdução do Mercado; F – Fabrico; DG - Distribuição Grossista; PDM - Prescrição e Dispensa de Medicamentos; FV – Farmacovigilância; FE – Farmacoeconomia.

Pode-se concluir deste resultado que todos os profissionais que responderam atribuíram elevada ponderação a todos os requisitos apresentados.

3.8.2. Relação entre os Requisitos de Medição, Análise e Melhoria e os Requisitos do Sistema de Gestão da Qualidade

Com este cruzamento pretende-se avaliar a coerência entre cada requisito de medição, análise e melhoria (questão 4.1 “Requisitos de Medição, Análise e Melhoria”) e o nível de concordância quanto à adopção de uma Norma que integre os requisitos de um sistema de gestão da qualidade aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento (questão 1.4 da secção “Boas Práticas Regulamentares – Geral”).

As respostas relativas à adopção de uma Norma que integre os requisitos de um SGQ aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento foram divididas em dois grupos:

- Os profissionais que concordaram fortemente (avaliações de 8, 9 ou 10);
- Os profissionais que concordaram medianamente (avaliações de 5, 6 ou 7).

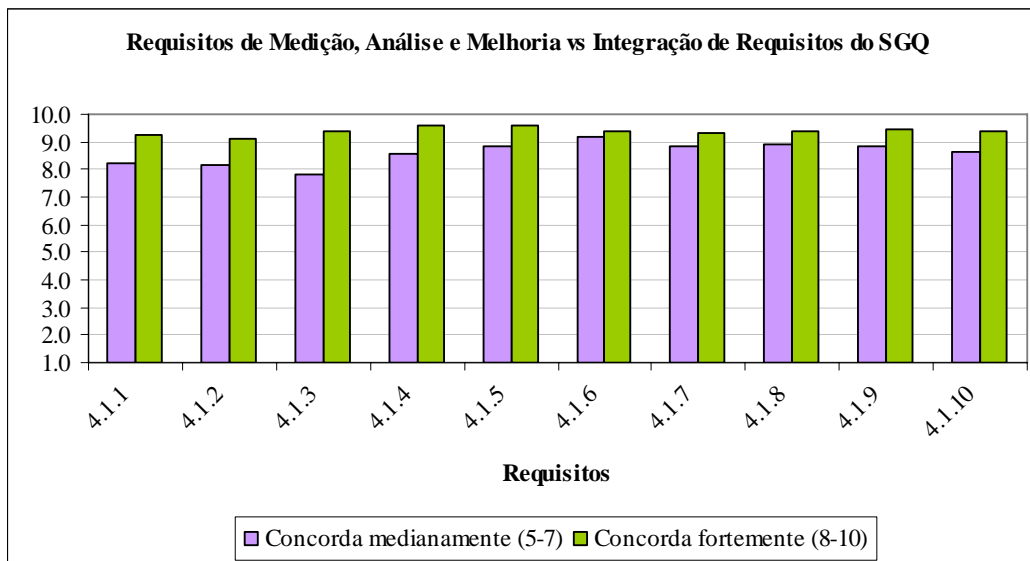


Figura 46 - Nível de concordância dos requisitos de medição, análise e melhoria em função da adopção de uma Norma que integre requisitos de um sistema de gestão da qualidade

Legenda: **4.1.1** Determinação de Indicadores para os Processos; **4.1.2** Monitorizar a Satisfação dos Clientes e Parceiros; **4.1.3** Realizar Auditorias Internas para Avaliar o SGQ; **4.1.4** Registrar e Tratar as Não-Conformidades; **4.1.5** Empreender Acções Correctivas e Preventivas; **4.1.6** Efectuar uma Análise e Redução dos Riscos Identificados; **4.1.7** Monitorizar o Nível de Conformidade Regulamentar; **4.1.8** Assegurar a Conformidade do SGQ; **4.1.9** Avaliar a Eficácia e Eficiência do SGQ; **4.1.10** A Melhoria Contínua deve ser uma das Saídas da Revisão do SGQ.

Pode-se concluir da análise do gráfico anterior que existe coerência entre as duas questões.

3.9. Comentários – Tipo mais Relevantes

O comentário mais relevante recebido na pergunta aberta do questionário relaciona-se com o facto de já existir legislação / *guidelines* / boas práticas para as actividades de avaliação e regulação do medicamento e como tal a existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares ser um pouco questionável.

“A regulamentação dos medicamentos já é extensa e bastante abrangente e completa. Já existem boas práticas para muitas actividades. Falta talvez a integração no SGQ e interacção entre os diferentes processos.”

4. CONCLUSÃO DA “VALIDAÇÃO” DA NORMA

Atendendo aos resultados obtidos e aos objectivos de “validação” da proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares, apresentada no Capítulo III, pode-se afirmar que:

- A existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares é importante para o cumprimento dos requisitos legislativos e regulamentares na área do medicamento.
O nível médio de importância atribuído à existência de uma Norma de BPR foi médio-alto (7,8).
- Uma Norma de Boas Práticas Regulamentares é relevante para a “estrutura” da saúde pública.
A concordância com a afirmação de que a existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares contribui para assegurar um nível elevado de protecção da saúde pública é de nível médio (6,8).
- As actividades de regulação e avaliação do medicamento que obtiveram maior concordância quanto à sua inclusão no âmbito de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares são: Autorização de Introdução no Mercado (98%), Ensaios Clínicos (78%) e Farmacovigilância (91%).
- A adopção de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares deve integrar os requisitos de um sistema de gestão da qualidade aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento.
O nível médio de concordância com a integração dos requisitos de um sistema de gestão da qualidade foi elevado (8,0%).
- Há em geral uma concordância elevada com a inclusão dos princípios / requisitos de um sistema de gestão da qualidade, como a abordagem por processos, abordagem baseada na ciência, requisitos relativos à concepção de um sistema de gestão da qualidade e

documentação, requisitos relativos à responsabilidade de gestão e gestão de recursos humanos. No entanto, onde se comprova uma maior divisão entre os inquiridos é ao nível da abordagem baseada na ciência e abordagem por processos, o que revela menos percepção quanto à interpretação destes conceitos.

- A Norma de Boas Práticas Regulamentares deve incluir os aspectos gerais aplicáveis às actividades de regulação e avaliação do medicamento como a gestão de risco, os requisitos legislativos e regulamentares aplicáveis, articulação entre as várias fases do ciclo do medicamento entre outros.
- Os aspectos específicos abordados para cada actividade de regulação e avaliação do medicamento devem ser incluídos no âmbito da Norma de Boas Práticas Regulamentares. O nível de concordância com os aspectos específicos propostos é elevado, exceptuando-se para as actividades de Ensaio Clínico e Investigação e Desenvolvimento onde existe uma aprovação apenas mediana dos aspectos específicos relativos a estas actividades.
- Os aspectos relacionados com a gestão da informação do medicamento tais como transparência, comunicação e confidencialidade devem ser incluídos numa proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares dado que lhes foi atribuído um nível de importância elevado.
- A Norma de Boas Práticas Regulamentares deve incluir os requisitos relacionados com medição, análise e melhoria de um sistema de gestão da qualidade aplicado na óptica das actividades de avaliação e regulação do medicamento. O nível de concordância relativo à inclusão destes requisitos foi elevado.

Considerando os resultados relativos aos princípios / requisitos que foram considerados importantes “validar” através do questionário sobre Boas Práticas Regulamentares, pode-se concluir que a Norma de Boas Práticas Regulamentares, apresentada no Capítulo III se encontra “validada”. Os profissionais que responderam consideraram importante haver uma Norma de Boas Práticas Regulamentares que integre os princípios / requisitos de um sistema de gestão da qualidade, aplicável às actividades de Ensaio Clínico, Autorização de Introdução no Mercado e Farmacovigilância.

Dado que a taxa de resposta foi baixa, a amostra é tendencialmente representativa da população de profissionais que trabalham na área das actividades de regulação e avaliação do medicamento e como tal, a “validação” da Norma de BPR é considerada apenas a um nível qualitativo.

Relativamente aos objectivos a que esta dissertação se propôs atingir e face ao exposto acima, pode-se concluir que foram atingidos.

A proposta de Norma, apresentada no Capítulo III desta dissertação, face ao último referencial na área das Boas Práticas Regulamentares (Guia de Boas Práticas da Ordem dos Farmacêuticos) enquadra procedimentos em permanente mudança contemplando princípios / requisitos de um sistema de gestão da qualidade como a abordagem por processos, auditorias, acções correctivas e preventivas e a melhoria contínua. A identificação dos princípios / requisitos das actividades de avaliação e regulação do medicamento e dos processos regulamentares necessários para as Boas Práticas Regulamentares e a sua monitorização irá proporcionar uma abordagem harmonizada dentro do sector do medicamento.

A selecção das melhores práticas e o reforço da importância no contínuo investimento em sistemas de gestão da qualidade integrados na indústria farmacêutica são essenciais para assegurar o futuro das Boas Práticas Regulamentares / Sistemas de Gestão da Qualidade.

CAPÍTULO V • PERSPECTIVAS DE FUTURO

A abordagem conceptual seguida na presente tese é diversa da orientação seguida para as “Boas Práticas Regulamentares” do Guia da Ordem dos Farmacêuticos de 2004, bem como nas revisões em curso. Nesse sentido, a adopção de uma orientação baseada em organização similar à Norma ISO 9001 (focalizada em processos) constitui uma mudança substantiva do actual quadro de “Boas Práticas”.

Não é de esperar que a adopção de uma nova orientação seja alcançada sem uma discussão profunda no seio das organizações profissionais. Nem é objectivo desta tese substituí-la. No entanto, a evolução recente da discussão mais geral, quanto à adopção de um sistema de gestão da qualidade, para a actividade de regulação do medicamento parece inquestionável.

Assim, a adopção de uma nova visão conceptual sobre sistemas de gestão da qualidade, incorporando os conceitos de gestão de risco, gestão da relação benefício – risco, bem como gestão do conhecimento científico, contribuem para consolidar esta mudança.

Em termos futuros, a Norma de Boas Práticas Regulamentares poderá servir como referencial para a implementação de sistemas de gestão da qualidade que enquadrem as Boas Práticas Regulamentares na indústria farmacêutica.

Esta Norma foi concebida de forma a ser compatível com outros referenciais aplicáveis à área da qualidade e do medicamento.

A proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares, apresentada no Capítulo III, consiste numa abordagem diferente das actuais Boas Práticas Regulamentares (Ordem dos Farmacêuticos, 2004), permitindo a abordagem por processos e a abordagem baseada na gestão de risco e na ciência. Como tal, deverá permitir um maior controlo das actividades e um nível de cumprimento elevado dos critérios de qualidade, segurança e eficácia do medicamento.^{30,31,45,89}

Esta proposta de Norma de Boas Práticas Regulamentares constituiu um contributo para que a indústria farmacêutica elabore um manual da qualidade abrangente que permita incorporar a implementação de um sistema de gestão da qualidade aplicado às Boas Práticas Regulamentares, seguindo uma filosofia de orientação para uma organização por processos.

Com a futura implementação desta Norma, a indústria farmacêutica é convidada a evidenciar um melhor conhecimento da sua estrutura / organização. A aplicação da Norma de Boas Práticas Regulamentares seguindo esta actualização proposta irá permitir tomar decisões mais informadas e uma atitude mais pró-activa e mais integrada com as outras fases do ciclo de vida do medicamento.

Com efeito, as alterações conceptuais ocorridas nos últimos anos tornam mais dinâmica a gestão do ciclo de vida do medicamento:

- recorrendo à adopção de uma visão mais flexível, baseada na organização dos processos;
- permitindo a adopção de um mecanismo de resposta mais próximo das alterações em curso na gestão do ciclo de vida do medicamento;
- aproximando autoridades reguladoras, indústria farmacêutica e centros de investigação e desenvolvimento.

Com a implementação da Norma de Boas Práticas Regulamentares, a indústria farmacêutica, será capaz de enfrentar melhor os desafios actuais e futuros.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA DO CAPÍTULO III • NORMA DE BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES

1. NP EN ISO 9000:2005. 2005, Sistemas de Gestão da Qualidade - Fundamentos e vocabulário: IPQ.
2. NP EN ISO 9001:2008. 2008, Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos: IPQ.
3. NP EN ISO 9004:2000. 2001, Sistemas de Gestão da Qualidade - Linhas de orientação para a implementação de sistemas de gestão da qualidade: IPQ.
4. NP EN ISO 13485:2003. 2004, Dispositivos médicos, Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos para fins regulamentares: IPQ.
5. NP 4433 2005. 2006, Linhas de orientação para a documentação de sistemas de gestão da qualidade: IPQ.
6. Introduction and support package - Guidance on the concept and use of the process approach for management systems, Document: ISO /TC 176/SC 2/N544R3. [em linha]. ISO, 2008, actual. Oct. 2008. [Consult. 09 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_14000/iso_9001_2008/concept_and_use_of_the_process_approach_for_management_systems.htm>
7. Introduction and support package - Guidance on the documentation requirements of ISO 9001:2008, Document: ISO/TC 176/SC 2/N525R2. [em linha]. ISO, 2008, actual. Oct. 2008. [Consult. 09 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_14000/iso_9001_2008/guidance_on_the_documentation_requirements_of_iso_9001_2008.htm>
8. Castilho, A. – Revisão da ISO 9004: Gestão operacional, orientações práticas para a implementação e melhoria de processos operacionais. Qualidade Verão. Lisboa. (2008), p. 24-27.
9. Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto: Estatuto do Medicamento. D.R. I. Série. 167 (30.08.2006), p. 6297-6383.

10. Notice to Applicants Volume 2A: Procedures for marketing authorization Chapter 1. [em linha]. Comissão Europeia, 2005, actual. Nov. 2005. [Consult. 23 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL:http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf>
11. Volume 10: Guidelines for Clinical Trials. [em linha]. Comissão Europeia. [Consult. 21 Jun. 2010]. Disponível em WWW: <URL:http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm>
12. Volume 9: Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use. [em linha]. Comissão Europeia. [Consult. 21 Jun. 2010]. Disponível em WWW: <URL:http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm>
13. CPMP/ICH/135/95 de Julho de 1996: Good Clinical Practice. [em linha]. EMEA, 1996, actual. Jul. 1996. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL:<http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/Pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10>>
14. Stokes, T. – A quality role for senior management. Good Clinical Practice Journal. Vol. 14, nº 10 (2007), p. 11-15.
15. Amorim, A.P. [et al] - Guia das Boas Práticas Regulamentares. Lisboa: Conselho do Colégio da Especialidade em Registos e Regulamentação Farmacêutica, 2004.
16. Korteweg, M. – Benchmarking of Good Regulatory Practices – Quality Management Systems in the Framework of PERF. Regulatory Affairs Journals. (Fev. 2002), p. 109-113.
17. Good Regulatory Practices / Quality Management Systems: Third Benchmarking Meeting. [em linha]. EMA, 2002. Mai. 2002. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL:<http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/qms/1141502en.pdf>>
18. Korteweg, M. – Good Regulatory Practices: Another Set of "Things to Do". [em linha]. 2006. [Consult. 05 Fev. 2010]. Disponível em WWW: <URL:

<http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=2830>
30 >

19. Korteweg, M. – The Challenge to ensure Good Regulatory Practices in growing network of Authorities. Industrial Pharmacy. Vol. 5, (2005), p. 10-12.

20. Relatório da Comissão sobre a experiência adquirida em resultado da aplicação dos procedimentos relativos à concessão de autorizações de introdução no mercado de medicamentos estabelecidos no Regulamento (CEE) nº 2309/93, no capítulo III da Directiva 75/319/CEE e no capítulo IV da Directiva 81/851/CEE. [em linha]. Comissão Europeia. 2001. [Consult. 05 Fev. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2001:0606:FIN:PT:PDF>>

21. Pharmaceutical Quality System Q10. [em linha]. ICH, 2008, actual. Jun. 2008. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3917.pdf>>

22. Quality Risk Management Q9. [em linha]. ICH, 2005, actual. Nov. 2005. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>>

23. Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. [em linha]. FDA, 2006, actual. Set. 2006. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070337.pdf>>

24. The European Medicines Agency's integrated quality management system. [em linha]. EMA, 2009, actual. Mar. 2009. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/qms/35578107en.pdf> >

25. SMG 2020: FDA Quality System Framework for Internal Activities. [em linha]. FDA, 2006, actual. Set. 2006. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/StaffManualGuides/ucm052570.htm>>

BIBLIOGRAFIA • RESTANTES CAPÍTULOS

- ¹ Basu, Ron - Implementing Quality: A Practical Guide to Tools and Techniques. London: Thomson Learning, 2004. ISBN 1-84480-057-1.
- ² Omachonu, Vincent K.; Ross, Joel E. - Principles of Total Quality. 3rd ed. USA: CRC Press, 2004. ISBN 0-57444-326-7.
- ³ Hoyle, David - ISO 9000 Quality Systems Handbook. 5th ed. London: Butterworth-Heinemann, 2006. ISBN 0-7506-6785-0.
- ⁴ NP EN ISO 9000:2005. 2005, Sistemas de Gestão da Qualidade - Fundamentos e vocabulário: IPQ.
- ⁵ NP EN ISO 9004:2000. 2001, Sistemas de Gestão da Qualidade - Linhas de orientação para a implementação de sistemas de gestão da qualidade: IPQ.
- ⁶ Evans, James R.; Lindsay, William M. - The Management and Control of Quality. 6th ed. USA: Thomson/South-Western, 2005. ISBN 0-324-22504-0.
- ⁷ Dale, Barrie G. - Managing Quality. 4th ed. UK: Blackwell Publishing, 2006. ISBN 0-631-23614-7.
- ⁸ New Edition of ISO 9004 maps out the path forward to “sustained success”. [em linha]. ISO, 2009, actual. Nov. 2009. [Consult. 30 Mar. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.iso.org/iso/pressrelease.htm?refid=Ref1263>>
- ⁹ NP EN ISO 9001:2008. 2008, Sistemas de Gestão da Qualidade - Requisitos: IPQ.
- ¹⁰ Introduction and support package - Guidance on the concept and use of the process approach for management systems, Document: ISO /TC 176/SC 2/N544R3. [em linha]. ISO, 2008, actual. Oct. 2008. [Consult. 09 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_14000/iso_9001_2008/concept_and_use_of_the_process_approach_for_management_systems.htm>
- ¹¹ Anton, Doug; Anton, Carole - ISO 9001 Survival Guide. 3rd ed. USA: AEM Publishing, 2006. ISBN 0-9672170-8-3.
- ¹² Introduction and support package - Guidance on the documentation requirements of ISO 9001:2008, Document: ISO/TC 176/SC 2/N525R2. [em linha]. ISO, 2008, actual. Oct. 2008. [Consult. 09 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_14000/iso_9001_2008/guidance_on_the_documentation_requirements_of_iso_9001_2008.htm>
- ¹³ Santos, Rui I.; Gouveia, António M. - Aspectos legislativos e regulamentares do medicamento. [S.I : s.n.], [2004?].
- ¹⁴ Aranda da Silva, J.A. - A Europa do medicamento Ano 2000 o futuro já começou. [Lisboa]: Tribuna Médica Press, 2000.

-
- ¹⁵ Wahlroos, Hannes - Control of medicines in the European Union and drug information. Pharmaceutical Policy and Law: IOS Press. ISSN 1389-2827. Vol.6, nº 6 (2005), p. 59-67.
- ¹⁶ Relatório da Comissão sobre a experiência adquirida em resultado da aplicação dos procedimentos relativos à concessão de autorizações de introdução no mercado de medicamentos estabelecidos no Regulamento (CEE) nº 2309/93, no capítulo III da Directiva 75/319/CEE e no capítulo IV da Directiva 81/851/CEE. [em linha]. Comissão Europeia. 2001. [Consult. 05 Fev. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2001:0606:FIN:PT:PDF>>
- ¹⁷ Brunet, Philippe; Alberola, Clara M. - The new pharmaceutical legislation. Pharmaceutical Policy and Law: IOS Press. ISSN 1389-2827. Vol.6, nº 6 (2005), p. 33-35.
- ¹⁸ Cameron McKenna and Anderson Consulting - Evaluation of the operation of Community procedures for the authorisation of medicinal products. [em linha]. European Commission, Enterprise and Industry, Pharmaceuticals. 2000. [Consult. 05 Fev. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/pharmacos/docs/doc2000/dec/format-content-rev3_en.pdf>
- ¹⁹ Directiva nº 2001/20/CE de 4 de Abril de 2001: relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. J.O. L 121 (01.05.2001), p.34-44.
- ²⁰ Brochure: The History of Regulation in the United States. [em linha]. FDA. [Consult. 09 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/FOrgsHistory/CDER/CenterforDrugEvaluationandResearchBrochureandChronology/ucm114470.htm>>
- ²¹ Circuito interactivo do medicamento de uso humano. [em linha]. INFARMED, I.P. [Consult. 09 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO>
- ²² Rang P. H. - Drug Discovery and Development: Technology in Transition. USA: Elsevier, 2006. ISBN 0443 064202.
- ²³ The Pharmaceutical Industry in Figures. [em linha]. EFPIA, 2008. [Consult. 23 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.efpia.eu/Content/Default.asp?PageID=559&DocID=7026>>
- ²⁴ The Innovative Medicines Initiative (IMI) Research Agenda. [em linha]. Comissão Europeia, 2008. [Consult. 23 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://imi.europa.eu/docs/imi-gb-006v2-15022008-research-agenda_en.pdf>
- ²⁵ Notice to Applicants Volume 2A: Procedures for marketing authorization Chapter 1. [em linha]. Comissão Europeia, 2005, actual. Nov. 2005. [Consult. 23 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf>
- ²⁶ Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto: Estatuto do Medicamento. D.R. I. Série. 167 (30.08.2006), p. 6297-6383.
-

²⁷ Notice to Applicants Volume 2B: Presentation and content of dossier common technical document. [em linha]. Comissão Europeia, 2006, actual. June 2006. [Consult. 23 Abr. 2010]- Introduction. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf >

²⁸ Directiva 2003/63/CE de 25 de Junho de 2003: que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário aos medicamentos para uso humano. J.O. L 159 (27.06.2003), p. 46-94.

²⁹ Volume 4: Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines. [em linha]. Comissão Europeia, 2008, actual. 18 Fev. 2008. [Consult. 29 Abr. 2010]- Introduction. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008_02_12_introduction_gmp_en.pdf >

³⁰ Pharmaceutical Development Q8(R2). [em linha]. ICH, 2009, actual. Ag. 2009. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf> >

³¹ Pharmaceutical Quality System Q10. [em linha]. ICH, 2008, actual. Jun. 2008. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3917.pdf> >

³² Divisão Farmacêutica: Objectivos. [em linha]. Groquifar. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://www.groquifar.pt/divisao_artigo.php?id=1 >

³³ The European Pharmaceutical Wholesale Industry: Structure, Trends and socio-economic Importance. [em linha]. GIRP, 2005. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://girp.eu/cms/index.php?eng/POSITIONS-DOCUMENTS/PUBLICATIONS/The-European-Pharmaceutical-Wholesale-Industry-Structure-Trends-and-socio-economic-Importance> >

³⁴ Parallel Trade of Medicines. [em linha]. EFPIA, 2005. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.efpia.eu/Content/Default.asp?PageID=559&DocID=7424> >

³⁵ Pharmaceutical package: Summary of the proposals. [em linha]. Comissão Europeia, 2008. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/package_en.htm >

³⁶ SEC (2008) 2670: Accompanying document to the proposal for a regulation and for a directive of the European Parliament and of the Council regards pharmacovigilance. [em linha]. Comissão Europeia, 2008. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol2_en.pdf >

³⁷ Lonngren, Thomas - The European Medicines Agency: Preparing the ground for the future. Pharmaceutical Policy and Law: IOS Press. ISSN 1389-2827. Vol.6, nº 6 (2005), p. 69-72.

³⁸ Final Report on Evaluation of the European Medicines Agency. [em linha]. Comissão Europeia, 2010. [Consult. 01 Maio 2010]. Disponível em WWW: <URL:

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/pharmacos/news/emea_final_report_vfrev2.pdf >

³⁹ European Medicines Agency: Doc. Ref.: EMEA/350515/2007. [em linha]. EMA, 2009. [Consult. 01 Maio 2010]. Disponível em WWW: <URL:http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/organigramme/en_Organigramme.pdf >

⁴⁰ Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho de 22 de Julho de 1993: que estabelece procedimentos comunitários de autorização, fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de avaliação dos Medicamentos. J.O. L 214 (24.08.1993), p.1-21.

⁴¹ Regulamento (CE) nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004: que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. J.O. L 136 (30.04.2004), p.1-33.

⁴² Gorjão-Henriques, M. – Direito e Instituições Comunitárias do Medicamento e Produtos de Saúde. Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde. II Curso Pós-Graduado de Especialização. 2005/2006.

⁴³ Centers & Offices. [em linha]. FDA. [Consult. 01 Maio 2010]. Disponível em WWW: <URL:<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>>

⁴⁴ Valverde, José Luís - Pharmaceuticals and health policy in the context of the new EU Treaty. Pharmaceutical Policy and Law: IOS Press. ISSN 1389-2827. Vol.6, nº 6 (2005), p. 3-13.

⁴⁵ Quality Risk Management Q9. [em linha]. ICH, 2005, actual. Nov. 2005. [Consult. 29 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>>

⁴⁶ Directiva 65/65/CEE do Conselho de 26 de Janeiro de 1965: relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. J.O. B 22 (09.02.1965), p.369.

⁴⁷ Directiva 75/318/CEE do Conselho de 20 de Maio de 1975: relativa à aproximação das legislações dos Estados- Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas. J.O. L 147 (09.06.1975), p.1-12.

⁴⁸ Directiva 75/319/CEE do Conselho de 20 de Maio de 1975: relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas. J.O. L 147 (09.06.1975), p.13-22.

⁴⁹ Directiva nº 83/570/CEE do Conselho, de 26 de Outubro de 1983: que altera as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas. J.O. L 332 (28.11.1983), p. 1-10.

⁵⁰ Directiva 87/19/CEE do Conselho de 22 de Dezembro de 1986: que altera a Directiva 75/318/CEE relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos

analíticos, tóxico- farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas. J.O. L 15 (17.01.1987), p.31-33.

⁵¹ Directiva 87/21/CEE do Conselho de 22 de Dezembro de 1986: que altera a Directiva 65/65/CEE relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas. J.O. L 15 (17.01.1987), p.36-37.

⁵² Directiva 93/39/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993: que altera as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE respeitantes às especialidades farmacêuticas. J.O. L 214 (24.08.1993), p. 22-30.

⁵³ Directiva 87/18/CEE do Conselho de 18 de Dezembro de 1986: relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação para os ensaios sobre as substâncias químicas. J.O.L 15 (17.01.1987), p. 29-30.

⁵⁴ Directiva 91/356/CEE da Comissão, de 13 de Junho de 1991: que estabelece os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano. J.O. L 193 (17.07.1991), p. 30-33.

⁵⁵ Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use: 94/C 63/03. [em linha]. Comunidade Europeia, 1994, actual. Abr. 1994. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-4/gdpguidelines1.pdf> >

⁵⁶ CPMP/ICH/135/95 de Julho de 1996: Good Clinical Practice. [em linha]. EMEA, 1996, actual. Jul. 1996. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/Pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/3cc1aen_en.pdf >

⁵⁷ Decreto-Lei nº 99/2000 de 30 de Maio: transpõe a Directiva nº 87/18/CEE do Conselho, de 18 de Dezembro de 1986, relativa à aplicação dos princípios da OCDE de boas práticas de laboratório (BPL) e o controlo da sua aplicação para os ensaios sobre as substâncias químicas, e a Directiva nº 99/11/CE, da Comissão, de 8 de Março que adapta ao progresso técnico os princípios contidos naquela Directiva. D.R. I Série-A. 125 (30.05.2000), p. 2476-2485.

⁵⁸ Handbook: Good Laboratory Practices (GLP). quality practices for regulated non-clinical research and development. [em linha]. OMS, 2009. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://apps.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/good-laboratory-practice-handbook/pdf/glp-handbook.pdf> >

⁵⁹ Directiva 99/11/CE de 8 de Março de 1999: que adapta ao progresso técnico os princípios de boas práticas de laboratório, conforme previsto na Directiva 87/18/CEE do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação para os ensaios sobre as substâncias químicas. J.O. L 77 (23.03.1999), p. 8-21.

⁶⁰ Decreto-lei nº 95/2000 de 23 de Maio: estabelece as regras relativas à inspecção e verificação dos princípios da OCDE de boas práticas de laboratório (BPL). D.R. I Série-A. 119 (23.05.2000), p. 2286-2295.

⁶¹ Directiva 2004/09/CE de 11 de Fevereiro de 2004: sobre a inspecção e verificação das Boas Práticas de Laboratório (BPL) (versão codificada). J.O. L 50 (20.02.2004), p. 28-43.

⁶² Directiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de Fevereiro de 2004: relativa à harmonização das disposições legislativas, regulamentares e administrativas relativas à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre substâncias químicas (versão codificada). J.O. L 50 (20.02.2004), p. 44-59.

⁶³ Directiva 2005/28/CE da Comissão de 8 de Abril de 2005: que estabelece princípios e directrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou importações desses produtos. J.O. L 91 (09.04.2005), p. 13-19.

⁶⁴ Directiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de Outubro de 2003: que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano. J.O. L 262 (14.10.2003), p. 22-26.

⁶⁵ Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials, Volume 2: Good manufacturing practices and inspection. [em linha]. OMS, 2007, actual. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547086_eng.pdf>

⁶⁶ PS/W 8/2005: PIC/S Blueprint. [em linha]. PIC/S, 2005, actual. Dez. 2005. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL:[http://www.picscheme.org/documents/PSW082005PICSB Blueprint_000.pdf#search="blueprint"](http://www.picscheme.org/documents/PSW082005PICSB Blueprint_000.pdf#search=blueprint)>

⁶⁷ PE 009-9: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. [em linha]. PIC/S, 2009, actual. Mai. 2009. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL:[http://www.picscheme.org/documents/PSW082005PICSB Blueprint_000.pdf#search="blueprint"](http://www.picscheme.org/documents/PSW082005PICSB Blueprint_000.pdf#search=blueprint)>

⁶⁸ Doc. Ref: EMEA/MRA/22/03 Final: Mutual Recognition Agreements. [em linha]. EMA, 2009, actual. Mai. 2003. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/0002203en.pdf>>

⁶⁹ Update on current status of Mutual Recognition Agreements Good Manufacturing Practice (GMP) sector. [em linha]. EMA, 2004. Out. 2004. [Consult. 01 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/quality/manufacturing-practices/index_en.htm>

⁷⁰ Volume 4: Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines. [em linha]. Comissão Europeia, 2009, actual. Nov 2009. [Consult. 23 Abr. 2010]- Part I – Basic Requirements for Medicinal Products; Part II – Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. Disponível em WWW:

<URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm>

⁷¹ Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001: que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. J.O. L 131 (28.11.2001), p. 67-128.

⁷² Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004: que altera a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. J.O. L 136 (30.04.2004), p. 34-57.

⁷³ Volume 4: Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines. [em linha]. Comissão Europeia, 2009, actual. Nov 2009. [Consult. 23 Abr. 2010]- Part I: Chapter 1 Quality Management System. Disponível em WWW: <URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/latest_news/chap1_pc_en.pdf>

⁷⁴ Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. [em linha]. FDA, 2006, actual. Set. 2006. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070337.pdf>>

⁷⁵ Portaria nº 348/98 de 15 de Junho: Boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano e medicamentos veterinários. D.R. I Série-B. 135 (15.06.1998), p. 2656-2658.

⁷⁶ Directiva 92/25/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992: relativa à distribuição por grosso dos medicamentos para uso humano. J.O. L 113 (30.04.1992), p. 01-04.

⁷⁷ Good Regulatory Practices / Quality Management Systems: Third Benchmarking Meeting. [em linha]. EMA, 2002. Mai. 2002. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/qms/1141502en.pdf>>

⁷⁸ Amorim, A.P. [et al] - Guia das Boas Práticas Regulamentares. Lisboa: Conselho do Colégio da Especialidade em Registos e Regulamentação Farmacêutica, 2004.

⁷⁹ Compilation of Community Procedures on inspections and exchange of information. [em linha]. EMA, 2008, actual. Fev. 2008. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/CoCP/CoCP_RiskBasedInspPlanningModel.pdf>

⁸⁰ The European Medicines Agency's integrated quality management system. [em linha]. EMA, 2009, actual. Mar. 2009. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/qms/35578107en.pdf>>

⁸¹ EMA Quality Management system: From concept to reality. [em linha]. EMA, 2000, actual. Out. 2000. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/qms/3034200en.pdf>>

⁸² SMG 2020: FDA Quality System Framework for Internal Activities. [em linha]. FDA, 2006, actual. Set. 2006. [Consult. 07 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/StaffManualGuides/ucm052570.htm>>

⁸³ Final Concept Paper Q10: Pharmaceutical Quality Systems. [em linha]. ICH, 2005, actual. Nov. 2009. [Consult. 23 Abr. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3097.pdf>>

⁸⁴ Final Concept Paper Q11: Development and Manufacture of Drug Substances. [em linha]. ICH, 2008, actual. Abr. 2008. [Consult. 01 Mai. 2010]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4523.pdf>>

⁸⁵ Sekaran, U. – Research Methods for Business: A Skill-Building Approach. USA: John Wiley & Sons, Inc, 2000. ISBN 0-471-33166-X.

⁸⁶ Hill, M.; Hill, A. - Investigação por Questionário. Lisboa: Edições Sílabo, Lda, 2002. ISBN 972-618-273-5.

⁸⁷ Ghiglione, R.; Matalon, B. - O Inquérito: teoria e prática. 4ª ed. Oeiras: Celta Editora, 2005. ISBN 972-774-120-7.

⁸⁸ Pestana, M. H.; Gageiro, N. J. - Análise de dados para ciências sociais: a complementaridade do SPSS. 2ªEd. Lisboa: Edições Sílabo, 2000. ISBN 972-618-220-4.

⁸⁹ Echler H-G. [et al] - Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. Nature Reviews Drug Discovery: Macmillan Publishers Limited. Vol.9, nº 4 (2010), p. 277-291.

ANEXO 1 • QUESTIONÁRIO

INQUÉRITO SOBRE BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES

OBJECTIVO

O objectivo deste inquérito é avaliar a importância da elaboração de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares que acompanhe e integre a crescente complexidade da legislação e regulamentação da área do medicamento. O conhecimento da Sua opinião é de extrema importância, pelo que agradeço que dispense algum tempo no preenchimento deste inquérito e o devolva com a maior brevidade possível.

INSTRUÇÕES

- Este inquérito é para ser respondido electronicamente.
- Para cada um dos critérios considerados e na escala apresentada (1 a 10), por favor assinale a pontuação que considera adequada clicando no quadrado apropriado. No caso de desconhecimento ou de não ter opinião, assinale NS / NR - Não Sabe / Não Responde.
- Assinale por favor **apenas uma resposta** para cada critério.
- Quando pretender fazer algum comentário, utilize o espaço disponível no ponto 5. "Comentários".
- Após preenchimento, por favor envie este inquérito para o e-mail: boaspraticasregulamentares@gmail.com.

1. BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

1.1 Na escala de 1 a 10, diga qual a importância da existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares que assegure o cumprimento dos requisitos legislativos e regulamentares na área do medicamento.

Nada Importante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito Importante	NS/ NR
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

1.2 Em que medida, na escala de 1 a 10, concorda que a existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares contribui para assegurar um elevado nível de protecção da saúde pública.

Discordo Totalmente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Concordo Totalmente	NS/ NR
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

1.3 Das seguintes actividades de avaliação e regulação do medicamento, indique as que considera que devem ser incluídas no âmbito de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares:

	Sim	Não	NS/NR
1.3.1 Investigação e Desenvolvimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3.2 Ensaios Clínicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3.3 Autorização de Introdução do Mercado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3.4 Fabrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3.5 Distribuição Grossista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3.6 Prescrição e Dispensa de Medicamentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3.7 Farmacovigilância	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3.8 Farmacoeconomia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1.4 Na escala de 1 a 10, diga se concorda com a adopção de uma Norma que integre os requisitos de um Sistema de Gestão da Qualidade aplicado às actividades de avaliação e regulação do medicamento.

Discordo Totalmente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Concordo Totalmente	NS/ NR
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

2. REQUISITOS DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE (SGQ)

2.1 Tendo por base a **adopção de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)** no âmbito das actividades de avaliação e regulação do medicamento, classifique, na escala de 1 a 10, as seguintes atribuições:

	Discordo Totalmente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Concordo Totalmente	NS / NR
2.1.1 Deve ser adoptada uma abordagem por processos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.2 O SGQ deve promover uma abordagem baseada na ciência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.3 O âmbito do SGQ deve incluir as actividades subcontratadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.4 As actividades devem estar descritas em procedimentos documentados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.5 A documentação do SGQ deve ser controlada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.6 Deve haver um comprometimento formal da gestão de topo com o SGQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.7 Deve ser definida a política da qualidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.8 Devem ser definidos objectivos da qualidade mensuráveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.9 Deve haver um planeamento das actividades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.10 A integridade do SGQ deve ser mantida quando se introduzem alterações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2.1.11 Devem ser integrados os requisitos dos clientes e parceiros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

2.1.12 As responsabilidades e autoridades devem estar definidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.1.13 Deve existir um organograma e descrições de funções	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.1.14 Deve ser assegurada a comunicação interna e externa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.1.15 O SGQ deve ser revisto em intervalos planeados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.1.16 Devem estar identificadas as competências necessárias para o pessoal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.1.17 Deve ser promovida formação e avaliada a sua eficácia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

3.1 Classifique, na escala de 1 a 10 as seguintes atribuições, relacionadas com **aspectos gerais** das actividades de avaliação e regulação do medicamento:

	Nada Importante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Muito Importante	10	NS/ NR
3.1.1 Devem ser estabelecidos os requisitos legislativos e regulamentares aplicáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.2 Devem ser planeadas desde a fase mais precoce da investigação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.3 Devem ser consideradas as especificidades de cada tipo de medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.4 Devem ser estabelecidos os requisitos associados à gestão de risco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.5 Deve haver uma articulação entre as várias fases do ciclo do medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.6 Devem ser consistentes de forma a permitir uma melhor utilização dos recursos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.1.7 Deve ser concebido e implementado um sistema de arquivo da documentação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.2 Indique, na escala de 1 a 10, se concorda com os seguintes **aspectos específicos** relacionados com as actividades de avaliação e regulação do medicamento:

	Discordo Totalmente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Concordo Totalmente	NS / NR
Investigação e Desenvolvimento													
3.2.1 É necessário estabelecer novos requisitos para os ensaios não-clínicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.2 Os ensaios não-clínicos devem ter desenhos adaptativos / flexíveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.3 A extrapolação dos resultados dos ensaios não-clínicos deve ser cuidadosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ensaio Clínicos													
3.2.4 A avaliação regulamentar e ética dos ensaios clínicos deve ser independente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.5 Devem qualificar-se novos biomarcadores e substituir os "endpoints"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.6 Deve ser minimizado o risco de insucesso dos ensaios clínicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autorização de Introdução no Mercado													
3.2.7 A qualidade, segurança e eficácia do medicamento deve ser demonstrada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.8 A documentação do medicamento deve reflectir o progresso técnico-científico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.9 Devem ser desenvolvidos procedimentos de avaliação eficazes e transparentes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabrico													
3.2.10 A abordagem ao desenvolvimento farmacêutico deve ser "quality by design"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.11 A gestão de risco deve integrar o sistema de qualidade do fabricante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.12 Deve ser assegurado o controlo das matérias primas quanto à sua origem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Distribuição Grossista													
3.2.13 Deve ser assegurado o controlo dos canais de distribuição do medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.14 Deve haver comunicação entre os distribuidores sobre casos de contrafacção	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.15 A distribuição paralela favorece a contrafacção de medicamentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prescrição e Dispensa de Medicamentos													
3.2.16 A prescrição e a dispensa deve promover o uso racional do medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.17 Os folhetos informativos devem conter informação objectiva e compreensível	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.18 A informação prestada sobre o medicamento não deve ter carácter promocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Farmacovigilância (FV)													
3.2.19 Na monitorização contínua da FV deve haver uma abordagem pro-activa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.2.20 Um sistema de FV deve contemplar uma estratégia de gestão de risco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.21 Deve ser assegurada comunicação em FV ao longo do ciclo do medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Farmacoeconomia

3.2.22 A avaliação económica permite uma alocação de recursos mais eficiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.23 A comparticipação deve basear-se na análise integrada de várias técnicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2.24 A análise económica centra-se no tratamento e não apenas no medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.3 Na escala de 1 a 10, diga qual a importância que atribui às seguintes afirmações relativas à **gestão da informação do medicamento**:

	Nada Importante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Muito Importante	10	NS/ NR
3.3.1 Deve haver transparência na disponibilização da informação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3.2 Devem estar implementados sistemas de gestão de informação robustos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3.3 Deve haver um canal de comunicação aberto entre as empresas e as autoridades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3.4 Deve ser assegurada a confidencialidade da informação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. MEDIÇÃO, ANÁLISE E MELHORIA

4.1 Na escala de 1 a 10, indique se concorda com as seguintes afirmações relacionadas com a medição, análise e melhoria de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) aplicado na óptica das actividades internas de avaliação e regulação de uma empresa farmacêutica:

	Discordo Totalmente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Concordo Totalmente	NS / NR
4.1.1 Devem ser determinados indicadores para os processos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.2 A satisfação dos clientes e parceiros deve ser monitorizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.3 Devem ser realizadas auditorias internas para avaliar o SGQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.4 As não-conformidades devem ser registadas e tratadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.5 Devem ser empreendidas acções correctivas e preventivas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.6 Deve ser efectuada uma análise e redução dos riscos identificados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.7 Deve ser monitorizado o nível de conformidade regulamentar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.8 Deve ser assegurada a conformidade do SGQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.9 Deve ser avaliada a eficácia e eficiência do SGQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.1.10 A melhoria contínua deve ser uma das saídas da revisão do SGQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. COMENTÁRIOS

6. DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

6.1 Área de Trabalho:

- Investigação e Desenvolvimento ☐
- Ensaio Clínicos ☐
- Assuntos Regulamentares ☐
- Fabrico ☐
- Distribuição Grossista ☐
- Dispensa de Medicamentos ☐
- Farmacovigilância ☐
- Farmacoeconomia ☐
- Marketing Farmacêutico ☐

6.2 Local de Trabalho:

- Indústria ☐
- Autoridade Competente ☐
- Hospital ☐
- Farmácia ☐
- Outro: ☐

Qual: _____

MUITO OBRIGADA PELA SUA COLABORAÇÃO!

ANEXO 2 • CURRICULUM VITAE

Curriculum Vitae Resumido



I) DADOS PESSOAIS

Nome: Ana Paula Mecheiro de Almeida Martins Silvestre Correia

Data de Nascimento: 4 de Novembro de 1965

Local de Nascimento: Bissau

Nacionalidade: Portuguesa

II) DADOS ACADÉMICOS

- **Licenciatura em Ciências Farmacêuticas**, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, em 1990.
- **Mestrado de Epidemiologia**, pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, em 15-03-1995.
- **Doutorada em Farmácia** (Farmácia Clínica) em 23 de Maio de 2005.

→

III) DADOS PROFISSIONAIS

- Directora de External Affairs da MSD, Portugal desde 15 de Setembro de 2006.
- Professor Auxiliar Convidada da Faculdade de Farmácia de Lisboa desde Maio de 2005.
- Direcção da Área Profissional da ANF entre 1 de Outubro de 2004 e 30 de Agosto de 2006 e Directora Técnica do Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia (CEFAR) da Associação Nacional das Farmácias, de Outubro de 1994 a Agosto de 2003.
- Consultora do Programa de Promoção e Educação para a Saúde do Ministério da Educação, entre Junho de 1993 e Janeiro de 1994.
- Adjunta do Ministro da Educação entre 1993 e 1994 e Assessora do Ministro Adjunto e dos Assuntos Parlamentares para o Programa Nacional de Combate à Droga, em 1991 e 1992.
- Secretária Geral da Ordem dos Farmacêuticos, de 1990 a 1992. e Secretária Técnica da Secção Regional de Lisboa da Ordem dos Farmacêuticos, de 1989 a 1990.

IV) ÁREAS DE INTERESSE NA INVESTIGAÇÃO EM SAÚDE: Na última década realizou vários estudos sobre a utilização de medicamentos, com o objectivo de identificar usos menos adequados e benefícios percebidos pelos doentes com a utilização da medicação. Tem como principal interesse o impacto clínico, e económico dos medicamentos nas populações e os ganhos em saúde e qualidade de vida decorrentes da sua utilização. Identifica neste domínio como áreas prioritárias de investigação os resultados alcançados pelos programas de gestão de risco e benefício, sobretudo nos medicamentos inovadores. Desenvolve presentemente investigação nos domínios da adesão à terapêutica e o seu impacto no valor terapêutico acrescentado dos medicamentos inovadores.

V) Publicações mais relevantes

Martins P, e col. *Pharmacoepidemiological approach of Helicobacter pylori Eradication therapies through community pharmacists and the Portuguese network of Sentinel Physicians.* Journal of Epidemiology & Community Health. August 2004 Vol 58 Suppl 1.

Mara P. Guerreiro, Judith A. Cantrill, Ana P. Martins. Morbilidade Evitável Relacionada com Medicamentos. Validação de Indicadores para Cuidados Primários em Portugal. Acta Médica Portuguesa 2007, 20, 107-130.

Nunes de Melo M, Mendes Z, Martins P. Suissa S. Asthma mortality in Portugal: impact of treatment with inhaled corticosteroids and leukotriens receptor antagonists. Treat Respir Med. 2006; 5 (2): 143-147

Costa FA, Guerreiro JP, Melo M, Miranda AC, Martins AP, Garção J, Madureira B. Effect of reminder cards on compliance with antihypertensive medication. Revista IJPP – International Journal of Pharmacy Practice 2005; 13: 205-211

Nunes de Melo M, Madureira B, Nunes Ferreira AP, Mendes Z, Miranda A, Martins AP. Prevalence of self-medication in rural areas of Portugal. *PWS Pharmacy World & Science.* 2006, 28: 19-25.

Zilda Mendes, Sofia Crisóstomo, F. Batel Marques, Ana Paula Martins, Vítor Rodrigues, Carlos Fontes Ribeiro. Desperdício de Medicamentos no ambulatório em Portugal, Revista Portuguesa de Clínica Geral, 2010,12-20.

CURRICULUM VITAE

Personal data:

Name: Fernanda Maria Gonçalves Aragão Aleixo

Born place: Malanje – Angola

Nationality: Portuguese

Birth date: August 8th, 1963

Civil situation: Married

Address R. Cidade de São Paulo, nº 5 –9º Dto
2685 -190 Portela LRS
mobile: 93 485 74 31
e-mail: fernanda.aleixo@hospira.com

Education:

- Post-Graduation in Business for Pharmacists (PAGEF- UCP), December 2006.
- Post-Graduation on Economic Evaluation of Medicines (ISEG, 2001-2002) – final mark of 16 (Good)
- Specialist title by Association of Pharmacists, on Regulatory Affairs, on 12/Nov/98.
- Post-Graduation In Regulatory Affairs, by the University of Pharmacy Coimbra and Infarmed, in 1998. Final mark Very Good. Final Work: Pharmacovigilance and the problems of safety at approval time
- Degree in Pharmaceutical Sciences – Industrial option, by University of Pharmacy Lisbon, in June 1987, with final mark of 15 (Good).

Professional Experience:

- Technical, Regulatory, and Pharmacovigilance Direction, Hospira Portugal Lda. (ex-Mayne Pharma (Portugal), Lda.), since September 2003
- Technical, Regulatory, Pharmacovigilance and Logistic Direction, Almirall Portugal (Probios), since June 1997- Aug 2003
- Technical, Regulatory, Pharmacovigilance and Logistic Direction, DAKOTA – Sanofi subsidiary of generics in Portugal, from March 1996 to June 1997
- Technical, Regulatory and Logistics Director of Al-Hikma, from March 1990 to March 1996

- Technical, Regulatory Director of Tecnimed, from March 1988 to March 1990
- Manager of Scientific area of CVS from February 1987 to February 1988

Additional data:

- Speaker in three post-graduations: for Medical Managers, Sales Area Managers and Product Managers (2002-2003 & 2003-2004 & 2004-2005)
- Speaker (by invitation) in pharmacy degree (pharmaceutical technology lessons) and in the post-graduation/master in Regulatory Affairs (2001 – now a days)
- Member of the Council Board for Regulatory Affairs of Association of Pharmacists in Portugal (since 2001)
- Member of the Portuguese Association of Regulatory Affairs Professionals.
- During the degree period was invited to work in Research and Development – Organic chemistry department of Lisbon Pharmacy University, with the Professor José Maria Nascimento Jr.
- During 1986-1987 was teacher in the University of Pharmacy (Lisbon) for the 4th year class of Chemical organic synthesis.
- Several participations (Portugal and outside), as attendant, on:
 - Regulatory Affairs
 - Pharmacovigilance
 - Economic Evaluation of Medicines
 - Quality management and Pharmaceutical Technology
 - Bioavailability and Bioequivalence

Languages:

English and French: fluent

Fernanda Maria Martins Mendes

Licenciada em Ciências Farmacêuticas e Mestre em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde, ambos pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Começou a sua actividade profissional na área regulamentar do medicamento em 1998 na Schering-Plough Farma na vertente dos medicamentos de uso humano e em 2000 assume funções como *Regulatory Affairs Manager*/Directora Técnica na Schering-Plough Veterinária, na área dos medicamentos/produtos veterinários. Em 2002 passa a exercer funções de *Drug Regulatory Affairs* na Novartis Farma e desde 2004 assume funções de *Regulatory Affairs Manager*/Directora Técnica da Pierre Fabre Médicament. Membro da APREFAR desde 1999 assumiu funções de Direcção nos biénios 2003/2005 e 2006/2008 sendo actualmente presidente da sua Assembleia-geral.

Heitor Manuel de Jesus Venda Ribeiro Costa

Licenciado em Medicina, com formação pós-graduada em Farmacoepidemiologia e MBA em Gestão e Engenharia da Qualidade. Na área dos medicamentos e produtos de saúde, desempenhou no INFARMED, sucessivamente, funções técnicas no Centro Nacional de Farmacovigilância, Secretário Executivo da Comissão de Avaliação de Medicamentos, Coordenador da Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde, Director de Avaliação de Produtos de Saúde, Presidente da Comissão de Avaliação de Dispositivos Médicos de Diagnóstico *In vitro* e Director de Medicamentos e Produtos de Saúde. Integrou diversos grupos de trabalho da Comissão e do Conselho da União Europeia, bem como da EMEA, sobre medicamentos humanos e veterinários, dispositivos médicos, cosméticos e produtos homeopáticos. Em junho de 2005 ingressou como Director Médico do Grupo Medinfar, tendo, em Outubro de 2006, passado a coordenar a uma Área que inclui os departamentos Médico, de Assuntos Regulamentares e de I&D. Em Agosto de 2009 ingressou na sanofi-aventis como Director de Relações institucionais e Comunicação.

CURRICULUM VITAE

Hernâni Jorge dos Santos Silva Umbelino Sêrio

Informação Pessoal

Nome: Hernâni Jorge dos Santos Silva Umbelino Sêrio

Data de Nascimento: 13 de Maio de 1975

Morada: Rua Câmara Pestana, Edifício Sintra, Bloco B, 2º Dto., 2710-719
SINTRA

Telefone: +351 91 618 93 62

E-mail: hernani.serio@fresenius-kabi.com, hernani.serio@gmail.com

Estado Civil: Casado

Filhos: 2 (5 e 2 anos)

Experiência Profissional

- *Director Geral Adjunto*, FRESENIUS KABI PHARMA PORTUGAL, LDA. (desde Abril de 2010).
- *Director of External Affairs & Health Economics*, ASTRAZENECA (Junho de 2009 a Abril de 2010).
- *Director of Government Relations & Institutional Affairs*, SCHERING-PLOUGH FARMA (Setembro de 2008 a Junho de 2009).
- *Director of Regulatory Affairs*, Business Unit i.v Drugs & Oncology, Kabi Innovation Centre, FRESENIUS KABI A.G. (Maio de 2005 a Setembro de 2008).
- *Director of Regulatory Affairs* da FRESENIUS KABI PHARMA PORTUGAL, LDA. (desde Janeiro de 2005).
- Técnico Superior do INFARMED no Centro Nacional de Farmacovigilância.
- Assessor da Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA, Ministério da Saúde (CNLCS) (Março de 1999 a Setembro de 2000).
- *Area Manager Junior* do Laboratório Biovital, Sociedade Farmacêutica, Lda. (Dezembro de 1997 a Janeiro de 1998).
- Delegado de Informação Médica do Laboratório Biovital, Sociedade Farmacêutica, Lda. (Abril de 1997 a Dezembro de 1997).

Formação Académica e Profissional

- Membro da Associação Portuguesa de Economia da Saúde
- Título de Especialista em Assuntos Regulamentares pela Ordem dos Farmacêuticos (desde 2007).
- Pós-Graduação em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (2002 - 2003).
- Farmacêutico inscrito na Ordem dos Farmacêuticos (desde 2000).
- Licenciatura em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (1993 - 1998).

CURRICULUM VITAE

Hernâni Jorge dos Santos Silva Umbelino Sêrio

Outras actividades

- Vice-Presidente da Mesa da Assembleia Regional de Lisboa da Ordem dos Farmacêuticos (desde 2009)
- Colaboração com a APIFARMA nos grupos técnicos (Grupo de Trabalho sobre a Avaliação Prévia de Medicamentos Hospitalares; Grupo de Acessibilidade) e com a PhARM LAWG Portugal (*Pharmaceutical Research of Manufacturers of America, Local Action Working Group*, Portugal)
- Assistente convidado pela Faculdade de Farmácia da Universidade Lusófona e pela Instituto Superior de Ciências da Saúde Sul onde tem ministrado uma aula sobre Regulação Farmacêutica.

ACTIVIDADES ACADÉMICAS

- Membro da Direcção da Associação dos Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (1997 – 1998).
- Vice – Presidente da Mesa da Assembleia-Geral dos Alunos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (1996 – 1997).
- Membro fundador da Tuna Académica de Farmácia da Universidade de Lisboa (1996).
- Membro da Comissão de Finalistas 93/98 do curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Curriculum vitae

Personal data

Name: João Filipe Norte

Address: Travessa do Carvalheiro, n.º 1, Lousa – 2670-753 LOUSA LRS

Mobile phone: +351 963 897 63

Personal e-mail: jfnorte@gmail.com

Birth date: 17th of July 1975 (Paris, France)

Nationality: Portuguese

Civil State: Married

Current Position: External Affairs & Market Access Manager – Merck Sharp & Dohme (Portugal)

Education

Graduated in Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, December 1999.

Leading Teams (MSD) – Prague, June 2009

Merck Marketing in Principles (MSD) – Budapest, February 2008

Merck Marketing for Payers (MSD) – Florence, October 2007

Advanced Management Program for Executives (PAGE/Merck Sharp & Dohme), Catholic University of Portugal, Lisbon 2005.

Leadership Development Program (MSD) – Zurich, June 2005.

Business Financial Management (MSD) – London, October de 2004.

Course on “Emotional Intelligence” – Lisbon, May 2003.

Summer Course on European Community Law, Faculty of Law, University of Lisbon, July 2000.

Initiation Course on Investigation Methodologies, INFARMED, May -June 2000.

Basic Pharmacoepidemiology Course, INFARMED, May -June 2000.

European Regulatory Affairs Course, Drug Information Association, Hamburg (Germany), March 1999.

Other Qualifications

English - Good knowledge of the language, written and spoken;

French - Average knowledge of the language, written and spoken;

Spanish (Castellano) - Average knowledge of the language, written and spoken

Computer skills - Windows; Microsoft Office (Word; Excel; PowerPoint; Access; Internet Explorer; Outlook);

Professional Activities

Since April 2009: Merck Sharp & Dohme – Portugal

- **External Affairs & Market Access Manager (title update)**

(Main accountabilities – see next page)

Since March 2007: Merck Sharp & Dohme – Portugal

- External Affairs Manager, reporting to the External Affairs Director.

July 2006 – February 2007: INFARMED

- Consultant to the Executive Board of INFARMED, reporting to the President.
In charge for the design and implementation of a new organization model for the Human Medicines Evaluation, Pharmacovigilance & Risk Management and Medical Devices Departments.

April 2003 – June 2006: Merck Sharp & Dohme – Portugal

- External Affairs Manager, reporting to the Managing Director.
- Since October 2004, head of External Affairs Department, in charge of External Affairs, Public Affairs, Public Affairs Product Support, e-business, Market Access, Pricing & reimbursement, Outcomes Research and Corporate Social Responsibility. Seven persons reports to the External Affairs Manager.
- Main accountabilities:
 - To coordinate, define and implement Market Access activities for in-line products and for new products (pricing & reimbursement strategy, payers negotiations, formulary negotiations, market access plans).
 - To propose to the company senior management the development of all plans, programs and actions to assure, upon the analysis of the sector's evolution, the optimum timetable to consolidate MSD position and brand image in key strategic segments needed to ensure short and long term Profit Plan fulfillment and the achievement of company commercial objectives.
 - To develop and maintain an institutional network with the main decision making bodies in the pharmaceutical sector (Health Ministry, INFARMED, Trade Ministry, Finance Ministry), in order to obtain key business information from the market which helps MSD anticipate industry trends and gain influence in the process of legal transactions fostering the company positioning as opinion leader.
 - To ensure that the company senior management has timely and up-to-date information and analysis regarding government initiatives and legislation which facilitate the decision making process to identify, evaluate and propose new business initiatives and opportunities defining a framework for actions to an optimum short and long term business development.
 - To define the planning, development and communication strategies and programs implementation, ensuring that the brand image transmitted to the media as well as the corporate identity developed internally is coherent with the strategic objectives of MSD.

1998 – March 2003: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P – INFARMED (The National Pharmacy and Medicines Institute)

- Head of the Human Medicines Evaluation/Licensing Unit, July 2001 – March 2003, reporting to the Vice-President of the Executive Board. The unit had 65 persons reporting to the Head of Unit.
- Head of the Information Management Unit, January– July 2001, reporting to the Vice-President of the Executive Board. The unit had 15 persons reporting to the Head of Unit.
- Project Team Leader for Databases and Information Systems on Medicinal Products, July– December 2000, reporting to the Vice-President of the Executive Board. The unit had 5 persons reporting to the Head of Unit.
- Project Leader for Renewals Applications, Pharmacovigilance Unit, January– July 2000;

- Assistant to the Executive Board, November 1998 – December 1999.

International Activities

In MSD, since 2007:

- EMEAC Outcomes Research, Market Access and Pricing Group
- EMEAC WG on Cost-Containment

From July 2002 to March 2003

- Member of the Standing Committee for Human Medicinal Products (European Commission)

From July 2001 to March 2003

- Chairman of the EuroPHARM (European Database for Medicines) Telematic Implementation Group (TIG). By inherence, member of:
 - o European Commission Telematic Management Committee (TMC);
 - o EUDRATRACK/CTS Management Group.
- Portugal representative several UE bodies: Electronic Submissions TIG; European Commission Working Group "Notice to Applicants (NTA)"; Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG);
- Participation in several other meetings, such as:
 - o Heads of Agencies (both Human and Veterinary);
 - o G10 Group Workshop– Benchmarking and Competitiveness;
 - o CPMP/MRFG working group on SPCs Harmonization.

From May 2001 to May 2002

- Portuguese Member in the Committee of Experts in Pharmaceutical Questions (Council of Europe).

Societies Memberships

- Portuguese Pharmacist's Society
- Portuguese Association of Health Economy (Member of the Board - Jan06-Dec08)

Other Activities

While in Faculty enrolled in several associative activities:

1998-1999: President of the General Assembly of the Portuguese Pharmacy Student's Association (foundation);

1996-1998: President of the Student's Association, Faculty of Pharmacy;
Executive Director of the *Pharmaceutica* magazine;
Member of University of Lisbon Senate;
Member of the Representative's Assembly, Faculty of Pharmacy;
Member of the Executive Board, Faculty of Pharmacy;

1994-1996: Member of the Student's Association (Sports Dept.), Faculty of Pharmacy

1994-1998: Member of the Faculty Football and Basketball teams;

Hobbies:

- **Regular Sports:** Football and Basketball;
- **Music:** Member of the *Estudantina Universitária de Lisboa* since 1998 (Classic Guitar and Mandolin).

Curriculum Vitae

Identificação

- **Nome:** Maria João Teles Prates Castro Oliveira
- **Nacionalidade:** Portuguesa
- **Idade:** 36 (1974/02/19)
- **Naturalidade:** Tomar
- **Estado Civil:** Solteira
- **Morada:** Rua Casal Novo Sto António Lote 5 1º Dto, 2625-239 Póvoa de Sta Iria
- **Telefone** nº 919549417

Formação Académica

- | | |
|---------------------|---|
| Jan 2006 – Dez 2006 | Pós-Graduação em Avaliação Económica dos Medicamentos.
ISEG e Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa |
| Jan 2002 – Jun 2003 | Pós-Graduação em Avaliação e Regulação do Medicamento e
Produtos de Saúde
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa |
| 1992 – 1998 | Licenciatura em Ciências Farmacêuticas
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa |

Experiência Profissional

- | | |
|----------------------|---|
| Desde Jul 2007 | <i>Regulatory, Safety & Quality Manager</i>
Roche Farmacêutica Química, Lda. |
| Jun 2004 – Jun 2007 | <i>Drug Regulatory Affairs Manager</i> e responsável da Qualidade
Roche Farmacêutica Química, Lda. |
| Dez 2001 – Maio 2004 | <i>Registration Officer</i> e responsável da Qualidade
Roche Farmacêutica Química, Lda. |
| Set 1999 – Dez 2001 | Técnica de Garantia de Qualidade
Glaxo Wellcome / GlaxoSmithKline |
| Jan 1999 – Dez 2001 | Projecto de <i>Compliance</i> Regulamentar
Glaxo Wellcome / GlaxoSmithKline |
| Abr - Dez 1998 | Estágio em Registos e Regulamentação Farmacêutica
Glaxo Wellcome |
| Fev – Mar 1998 | Estágio em Farmácia Hospitalar no Hospital Sta Marta, Lisboa |
| Out 1997 – Jan 1998 | Estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Azevedos, Lisboa |

Actividade Científica

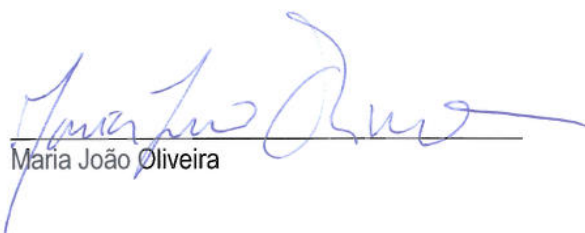
- | | |
|-------------|---|
| 1995 – 1997 | Projecto de investigação:
Monitorização biológica da exposição a xenobióticos.
Departamento de Genética da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Nova de Lisboa. |
|-------------|---|

Línguas

Inglês

Informática

Conhecimentos na óptica do utilizador, Microsoft Office.



Maria João Oliveira

2010.04.13

ANEXO 3 – 8 • TRATAMIENTO ESTATÍSTICO DE RESULTADOS

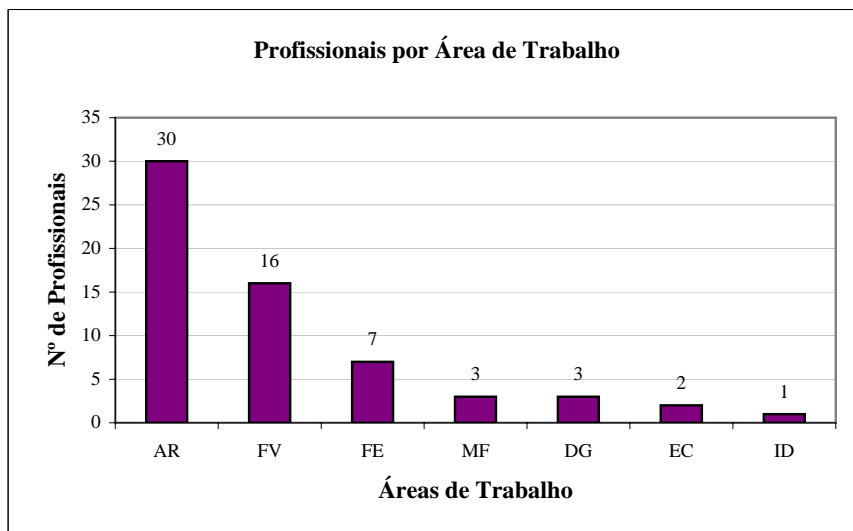
ANEXO 3

DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

Distribuição dos Profissionais por Área de Trabalho

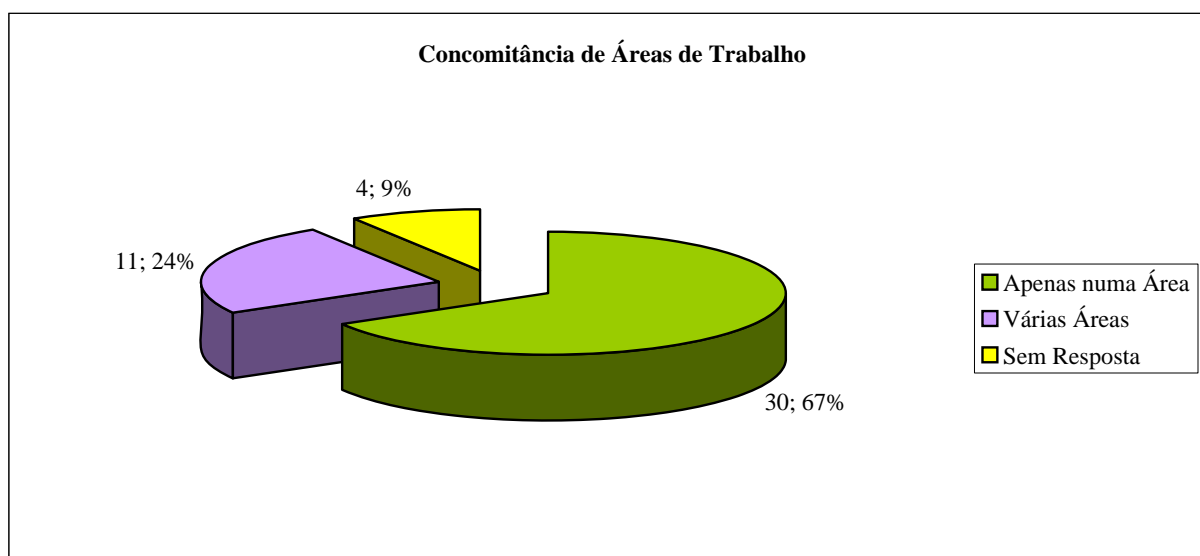
Caso	(Tudo)
------	--------

Dados	Total
AR	30
FV	16
FE	7
MF	3
DG	3
EC	2
ID	1



Análise da Concomitância de Áreas de Trabalho

Dados	Total
Apenas numa Área	30
Várias Áreas	11
Sem Resposta	4

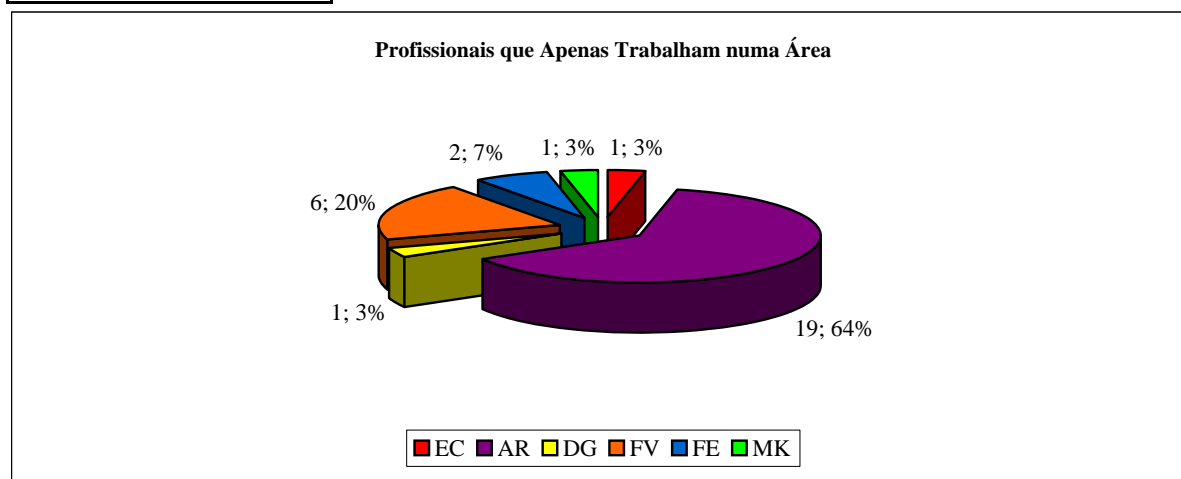


ANEXO 3

DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

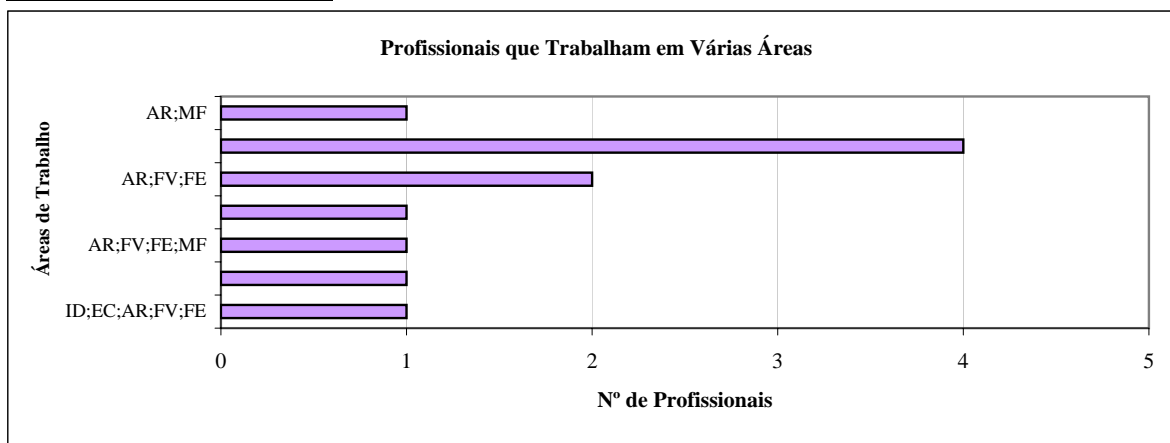
Distribuição dos Profissionais que apenas Trabalham numa Área de Trabalho

Dados	
EC	1
AR	19
DG	1
FV	6
FE	2
MK	1



Distribuição dos Profissionais que Trabalham em Várias Áreas

Dados	
ID;EC;AR;FV;FE	1
AR;DG;FV;FE	1
AR;FV;FE;MF	1
AR;DG;FV	1
AR;FV;FE	2
AR;FV	4
AR;MF	1



ANEXO 3

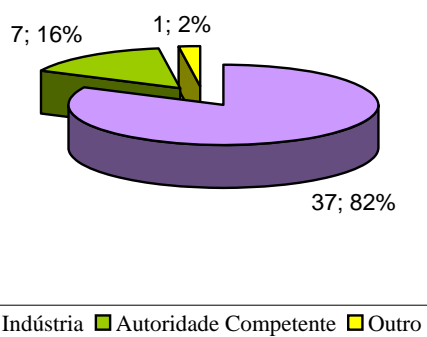
DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

Distribuição dos Profissionais por Local de Trabalho

Caso	(Tudo)
------	--------

Dados	Total
Indústria	37
Autoridade Competente	7
Outro	1

Distribuição dos Profissionais por Local de Trabalho

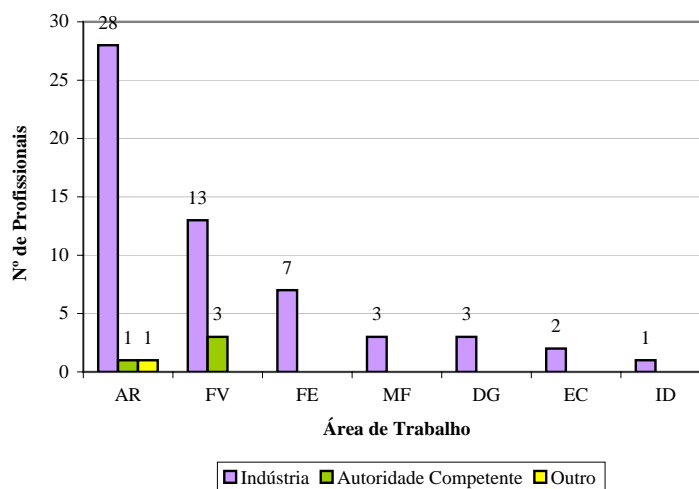


Relação entre a Área de Trabalho e o Local de Trabalho

Caso	(Tudo)
------	--------

Dados de Caracter	Dados	Total
AC	Contar de	1
	Contar de	3
	Contar de 6.1_FE	
	Contar de 6.1_MF	
	Contar de 6.1_DG	
	Contar de 6.1_EC	
	Contar de 6.1_ID	
I	Contar de	28
	Contar de	13
	Contar de	7
	Contar de	3
	Contar de	3
	Contar de	2
	Contar de	1
OU	Contar de	1
	Contar de 6.1_FV	
	Contar de 6.1_FE	
	Contar de 6.1_MF	
	Contar de 6.1_DG	
	Contar de 6.1_EC	
	Contar de 6.1_ID	

Local de Trabalho vs Área de Trabalho



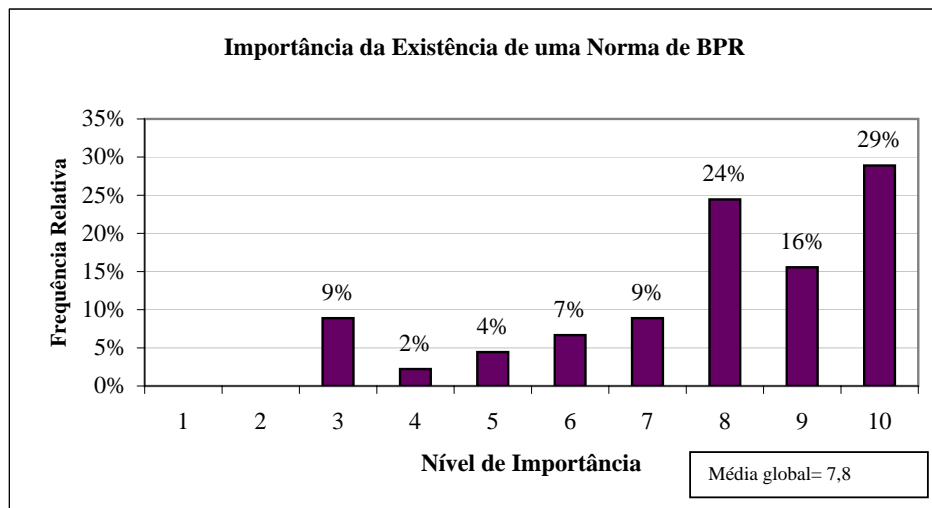
ANEXO 4

BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

Importância da Existência de uma Norma de BPR

Questão 1.1

Contar de 1.1	
1.1	Total
3	9%
4	2%
5	4%
6	7%
7	9%
8	24%
9	16%
10	29%
Total Geral	100%

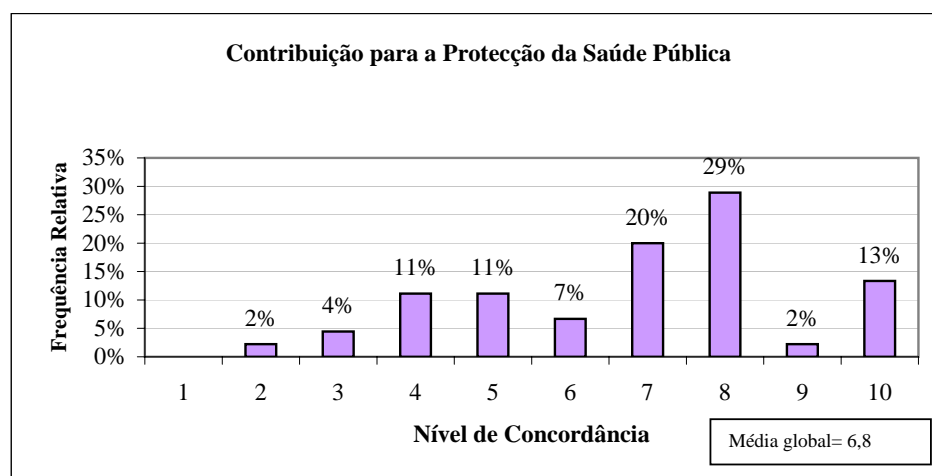


Q1.1

Contribuição de uma Norma de BPR para Assegurar um Elevado Nível de Protecção da Saúde Pública

Questão 1.2

Contar de 1.2	
1.2	Total
2	2%
3	4%
4	11%
5	11%
6	7%
7	20%
8	29%
9	2%
10	13%
Total Geral	100%

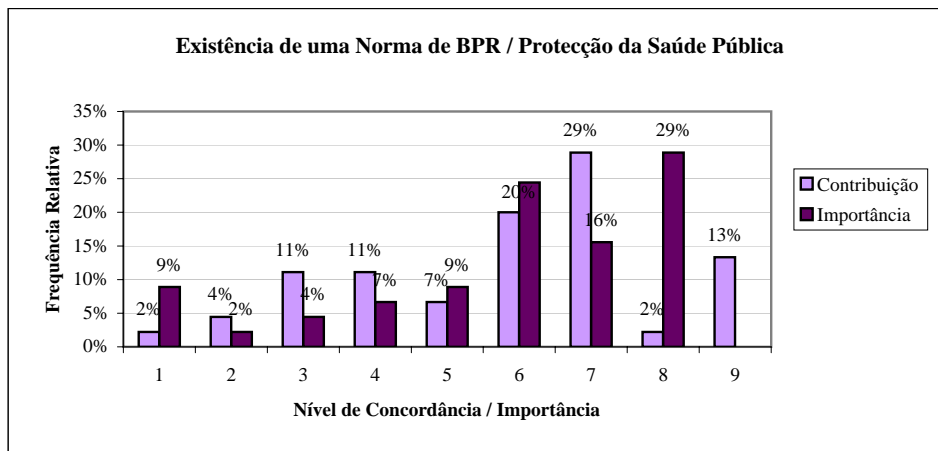


Q1.2

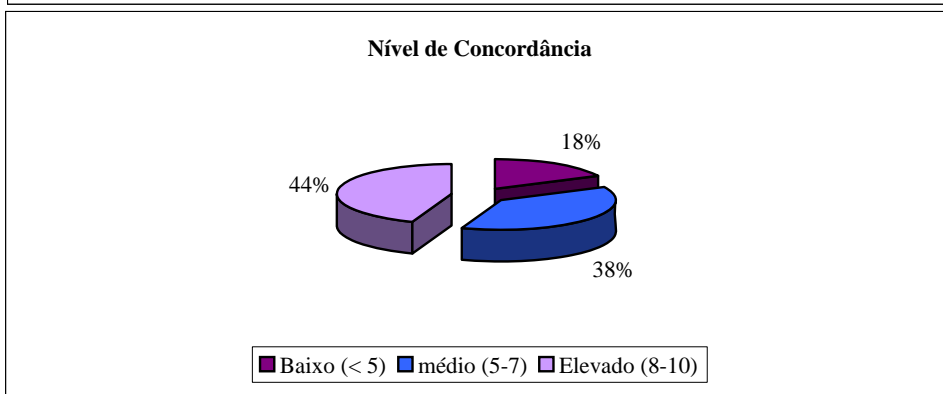
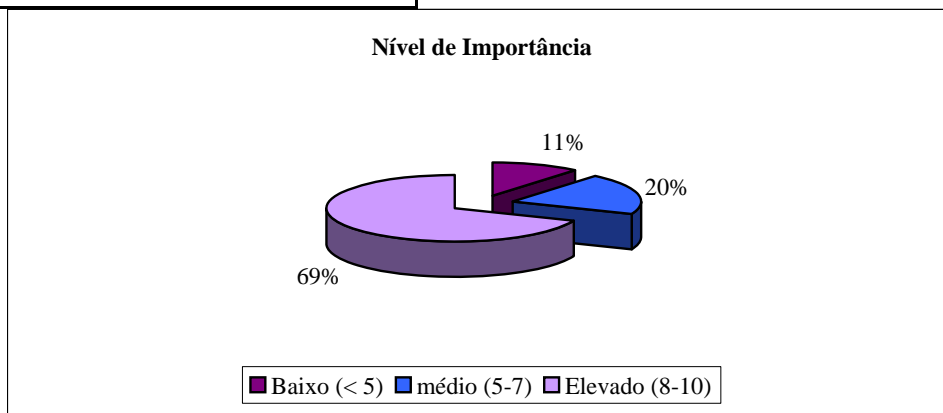
ANEXO 4

BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

Relação entre a Existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares e a Contribuição para a Protecção da Saúde Pública (questão 1.1./questão 1.2)



Nível de Importância	1.1	Nível de Concordância	1.2
Baixo (< 5)	11%	Baixo (< 5)	18%
médio (5-7)	20%	médio (5-7)	38%
Elevado (8-10)	69%	Elevado (8-10)	44%



ANEXO 4

BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

Âmbito de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares

Questão 1.3

Caso	(Itens múltiplos)
Contar de 1.3.1	
1.3.1	Total
Sim	62%
Não	27%
NS/NR	11%
Total Geral	100%

Caso	(Itens múltiplos)
Contar de 1.3.3	
1.3.3	Total
Sim	98%
Não	2%
Total Geral	100%

Caso	(Itens múltiplos)
Contar de 1.3.5	
1.3.5	Total
Sim	69%
Não	22%
NS/NR	9%
Total Geral	100%

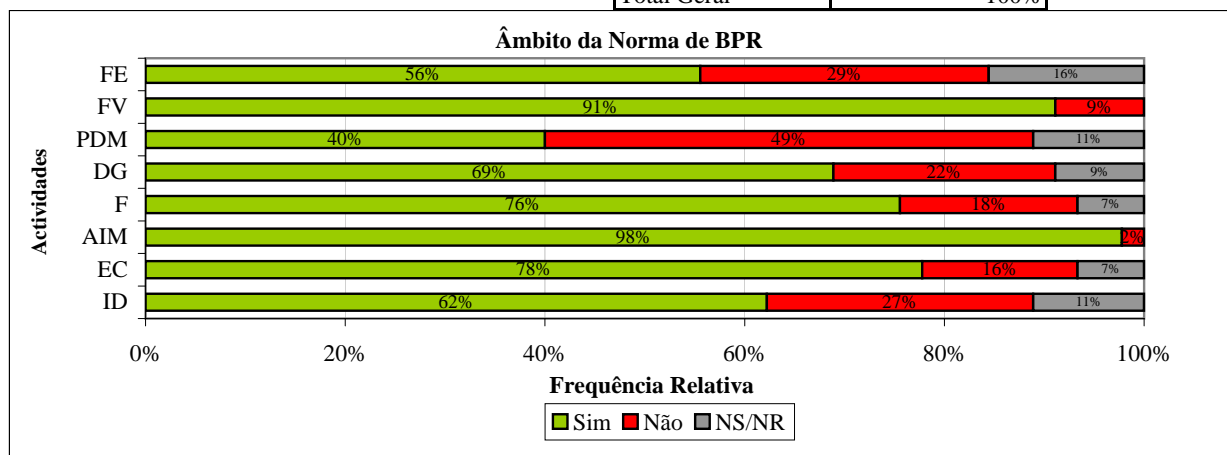
Caso	(Itens múltiplos)
Contar de 1.3.7	
1.3.7	Total
Sim	91%
Não	9%
Total Geral	100%

Caso	(Itens múltiplos)
Contar de 1.3.2	
1.3.2	Total
Sim	78%
Não	16%
NS/NR	7%
Total Geral	100%

Caso	(Itens múltiplos)
Contar de 1.3.4	
1.3.4	Total
Sim	76%
Não	18%
NS/NR	7%
Total Geral	100%

Caso	(Itens múltiplos)
Contar de 1.3.6	
1.3.6	Total
Sim	40%
Não	49%
NS/NR	11%
Total Geral	100%

Caso	(Itens múltiplos)
Contar de 1.3.8	
1.3.8	Total
Sim	56%
Não	29%
NS/NR	16%
Total Geral	100%



ANEXO 4

BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

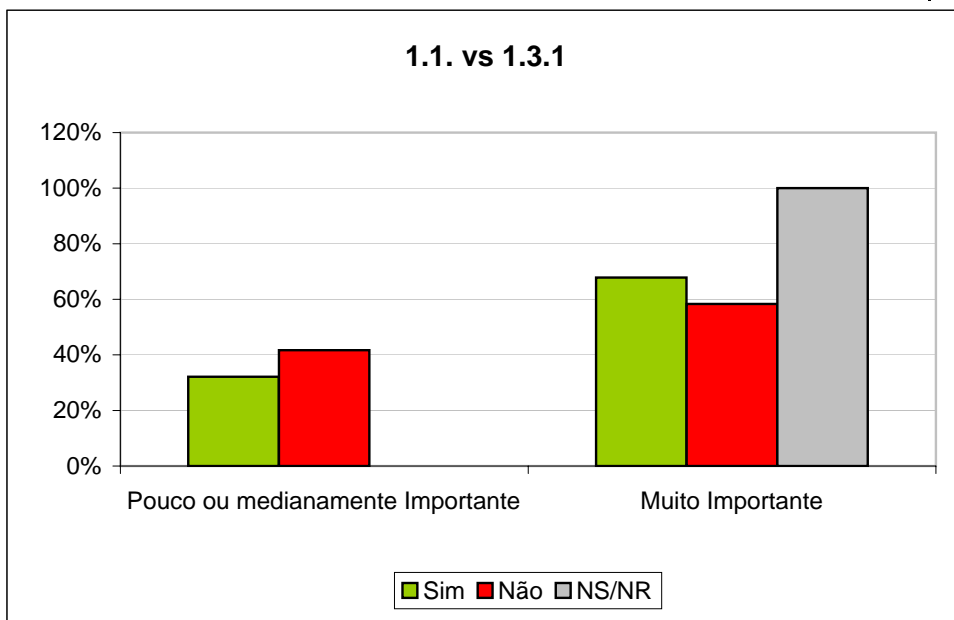
Considera muito importante a existência de uma Norma de uma norma de Boas Práticas Regulamentares (inquiridos que deram avaliações 8,9 ou 10 na questão 1.1)

Considera pouco ou apenas medianamente importante a existência de uma Norma de Boas Práticas Regulamentares (inquiridos que deram avaliações de 7 ou menos na questão 1.1)

Cruzamento Questão 1.1 vs 1.3.1 (Investigação e Desenvolvimento)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

Contar de 1.3.1	1.3.1			
1.1_2	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Pouco ou medianamente Importante	32%	42%	0%	31%
Muito Importante	68%	58%	100%	69%
Total Geral	100%	100%	100%	100%



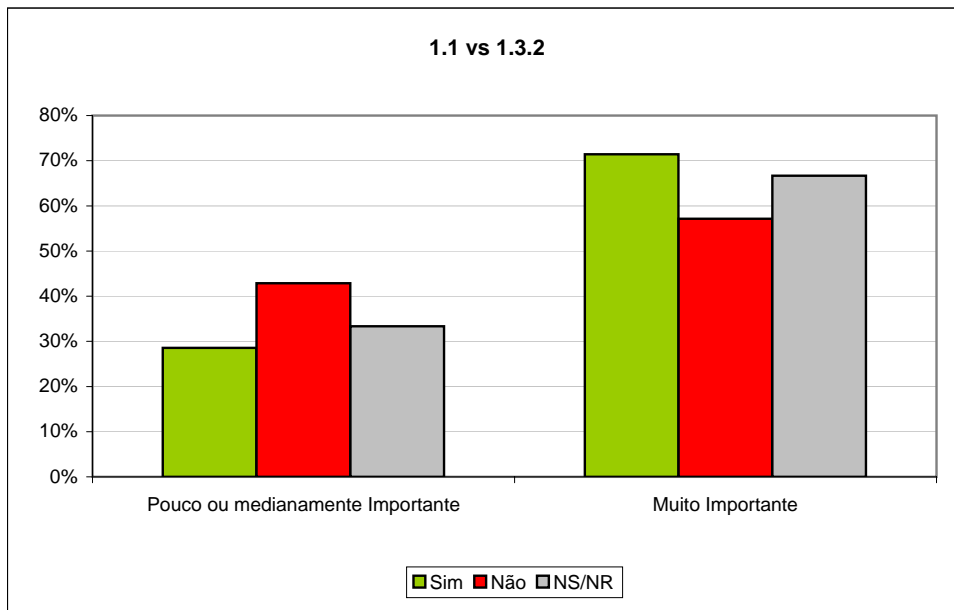
Cruzamento Questão 1.1 vs 1.3.2 (Ensaio Clínico)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

Contar de 1.3.2	1.3.2			
1.1_2	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Pouco ou medianamente Importante	29%	43%	33%	31%
Muito Importante	71%	57%	67%	69%
Total Geral	100%	100%	100%	100%

ANEXO 4

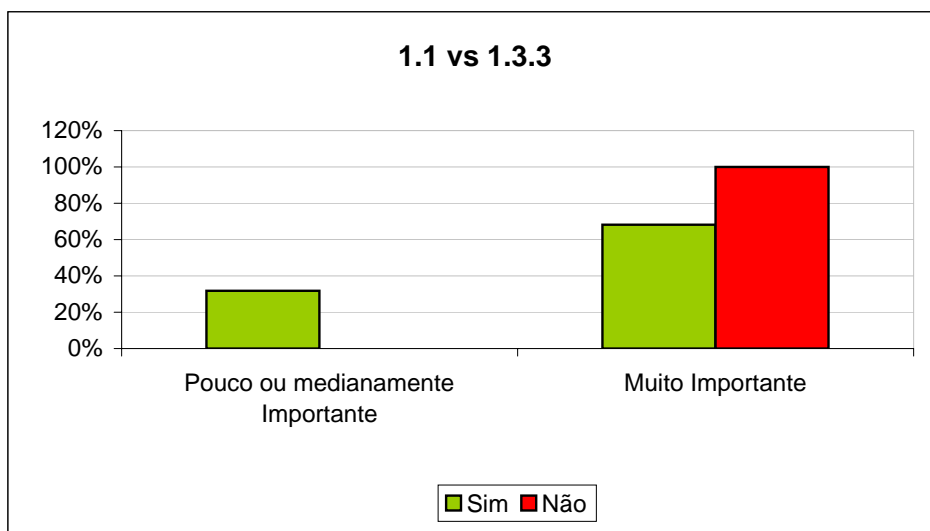
BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL



Cruzamento Questão 1.1 vs 1.3.3 (Autorização de Introdução no Mercado)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

Contar de 1.3.3	1.3.3		
1.1_2	Sim	Não	Total Geral
Pouco ou medianamente Importante	32%	0%	31%
Muito Importante	68%	100%	69%
Total Geral	100%	100%	100%



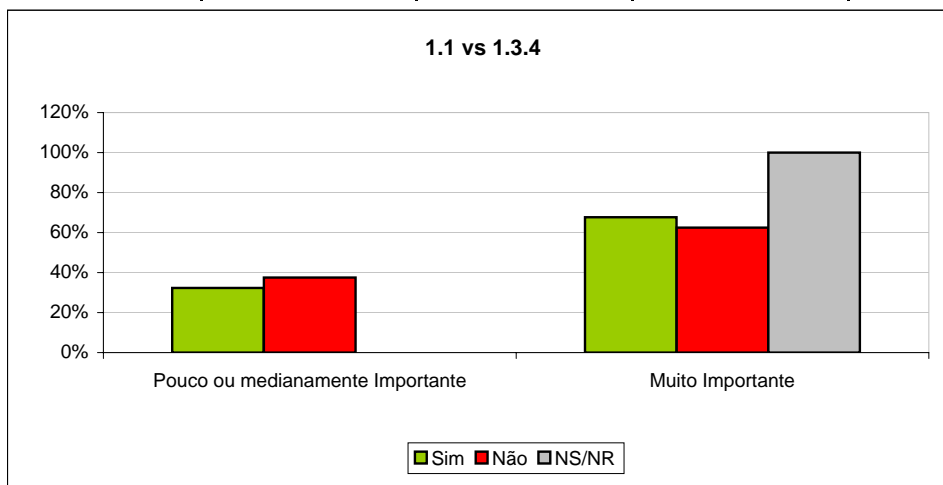
ANEXO 4

BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

Cruzamento Questão 1.1 vs 1.3.4 (Fabrico)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

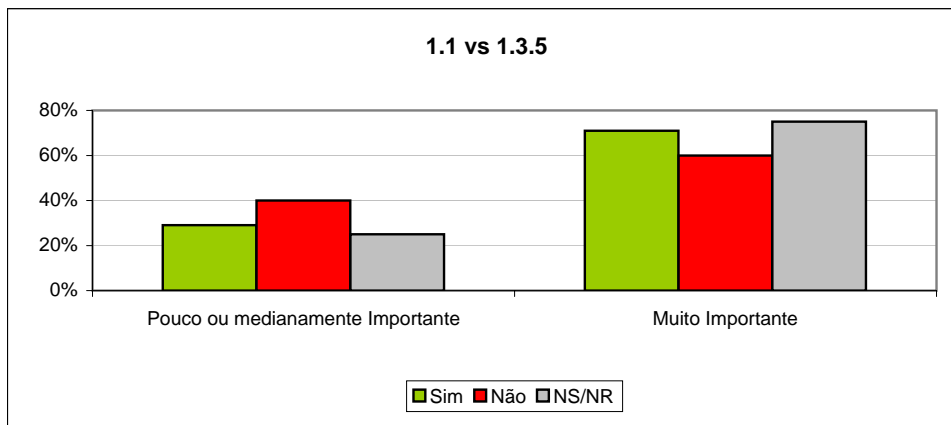
Contar de 1.3.4	1.3.4			
1.1_2	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Pouco ou medianamente Importante	32%	38%	0%	31%
Muito Importante	68%	63%	100%	69%
Total Geral	100%	100%	100%	100%



Cruzamento Questão 1.1 vs 1.3.5 (Distribuição Grossista)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

Contar de 1.3.5	1.3.5			
1.1_2	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Pouco ou medianamente Importante	29%	40%	25%	31%
Muito Importante	71%	60%	75%	69%
Total Geral	100%	100%	100%	100%



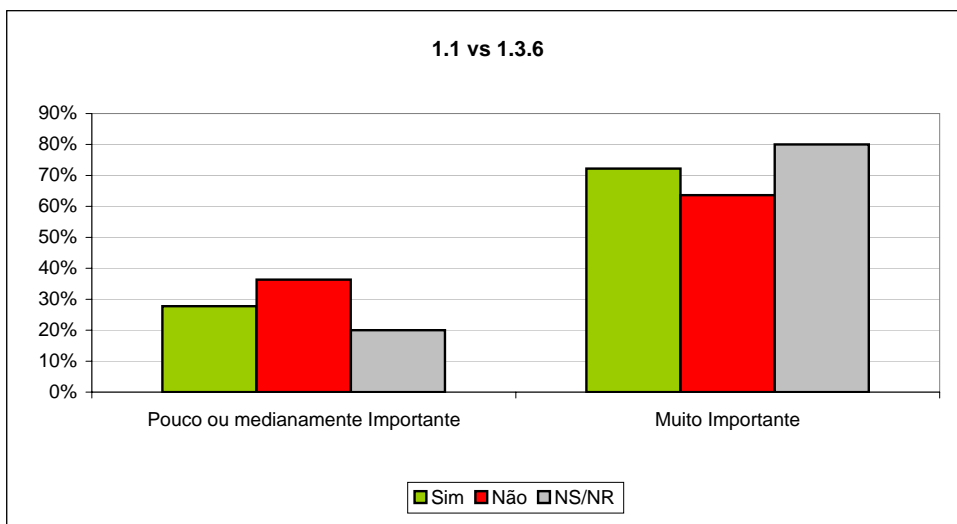
ANEXO 4

BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

Cruzamento Questão 1.1 vs 1.3.6 (Prescrição e Dispensa de Medicamentos)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

Contar de 1.3.6	1.3.6			Total Geral
1.1_2	Sim	Não	NS/NR	
Pouco ou medianamente Importante				
	28%	36%	20%	31%
Muito Importante	72%	64%	80%	69%
Total Geral	100%	100%	100%	100%



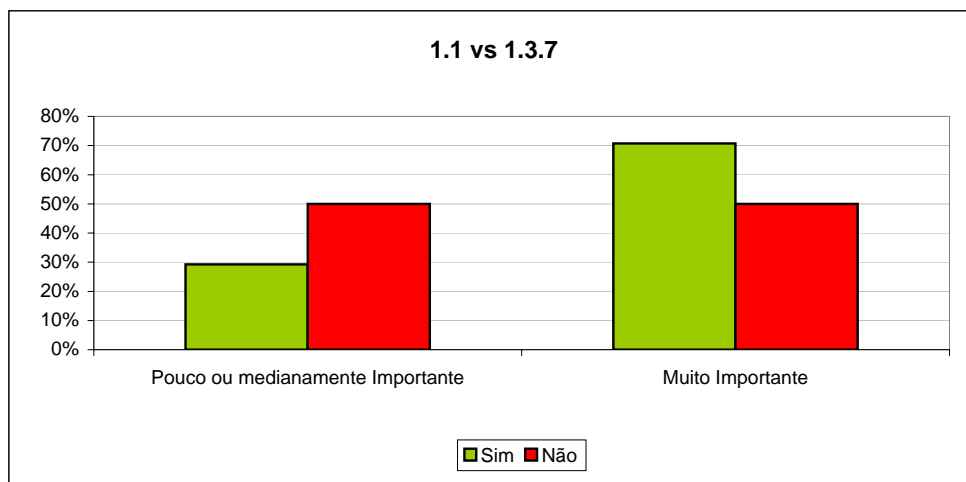
Cruzamento Questão 1.1 vs 1.3.7 (Farmacovigilância)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

Contar de 1.3.7	1.3.7		Total Geral
1.1_2	Sim	Não	
Pouco ou medianamente Importante			
	29%	50%	31%
Muito Importante	71%	50%	69%
Total Geral	100%	100%	100%

ANEXO 4

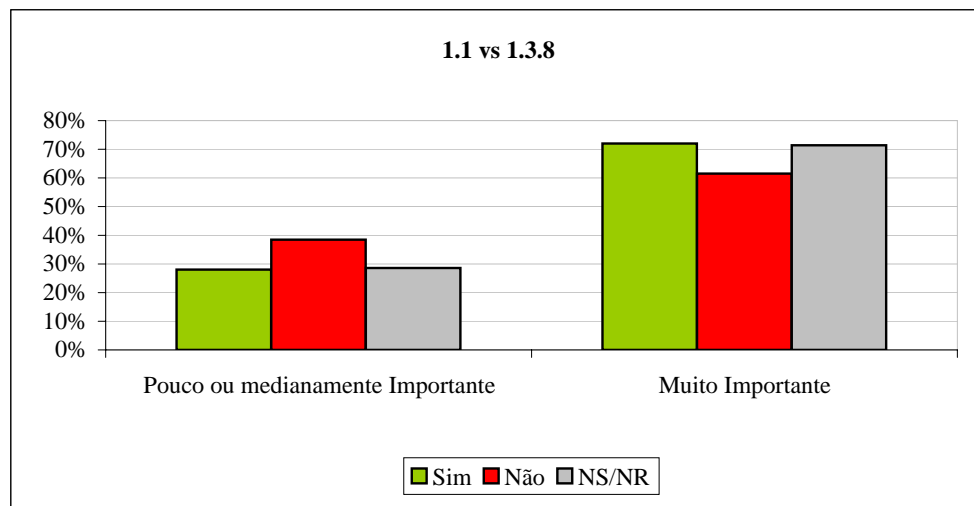
BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL



Cruzamento Questão 1.1 vs 1.3.8 (Farmacoeconomia)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

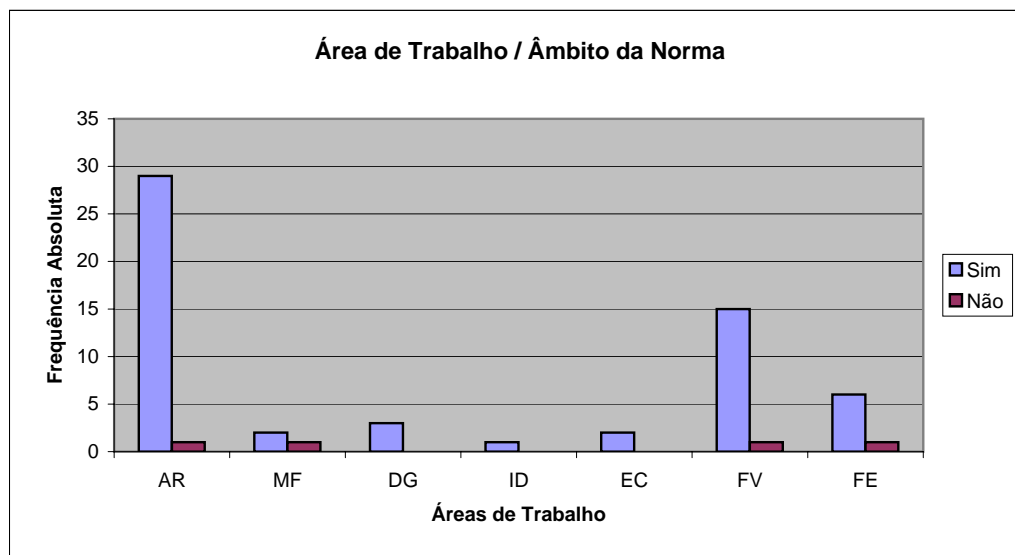
Contar de 1.3.8	1.3.8			
1.1_2	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Pouco ou medianamente Importante		28%	38%	29%
Muito Importante		72%	62%	71%
Total Geral		100%	100%	100%



ANEXO 4

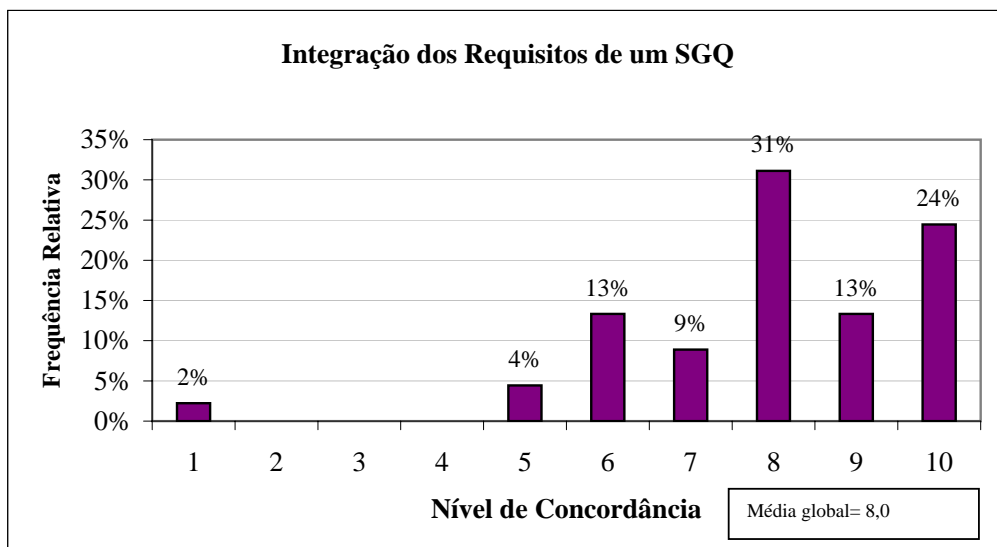
BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

Relação entre o Âmbito da Norma e a Área de Trabalho (questão 1.3 / 6.1)



Nível de Concordância em relação a uma Norma de BPR que integre os requisitos de um SGQ Questão 1.4 do questionário

Contar de 1.4	
1.4	Total
1	2%
5	4%
6	13%
7	9%
8	31%
9	13%
10	24%
NS/NR	2%
Total Geral	100%

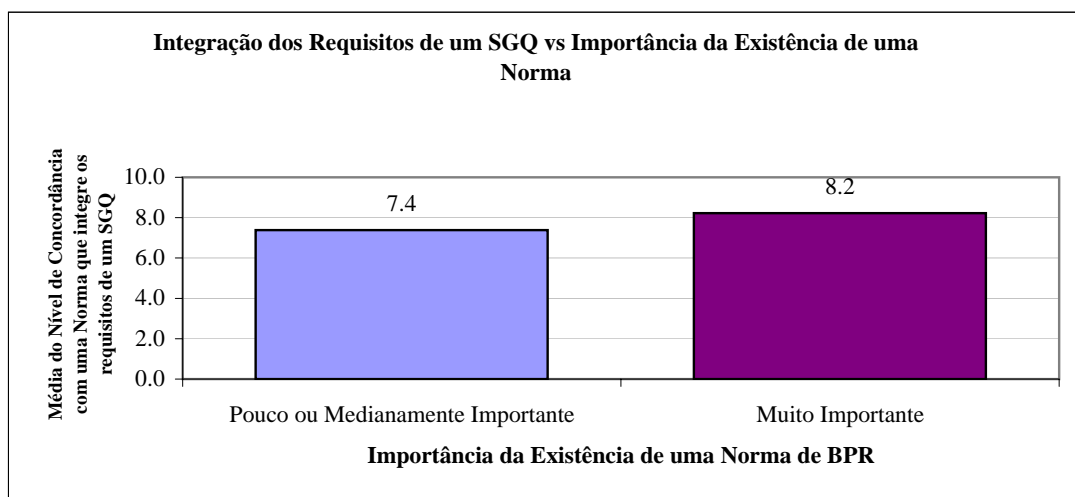


ANEXO 4

BOAS PRÁTICAS REGULAMENTARES - GERAL

Cruzamento Questão 1.1 vs 1.4 (Adopção de uma Norma que Integre os Requisitos de um SGQ)

Caso	(Itens múltiplos)		
Média de 1.4	1.1_2		
	Pouco ou Medianamente Importante	Muito Importante	Total Geral
	7.4	8.2	8.0



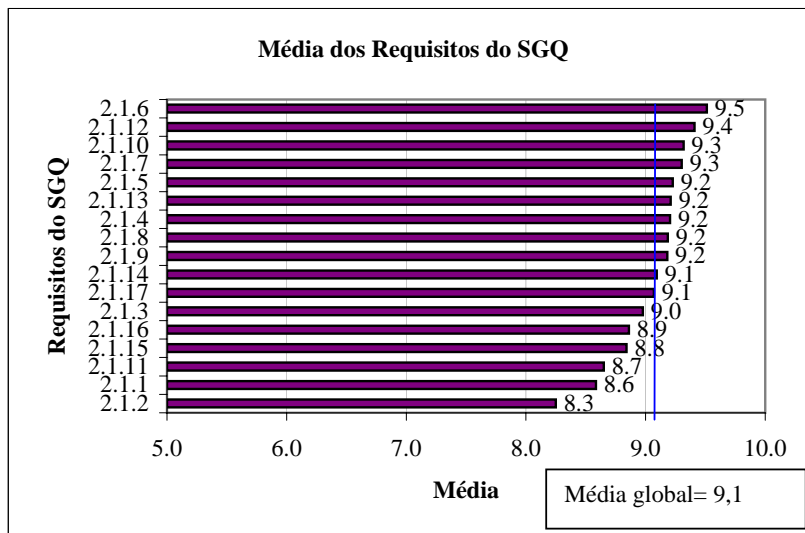
ANEXO 5

REQUISITOS DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Questão 2.1 do questionário

Caso	(Tudo)
------	--------

Dados	Total
2.1.6	9.5
2.1.12	9.4
2.1.10	9.3
2.1.7	9.3
2.1.5	9.2
2.1.13	9.2
2.1.4	9.2
2.1.8	9.2
2.1.9	9.2
2.1.14	9.1
2.1.17	9.1
2.1.3	9.0
2.1.16	8.9
2.1.15	8.8
2.1.11	8.7
2.1.1	8.6
2.1.2	8.3



Q2.1

- 2.1.1 Abordagem por Processos
- 2.1.2 Abordagem Baseada na Ciência
- 2.1.3 Inclusão de Actividades Subcontratadas
- 2.1.4 Procedimentos Documentados
- 2.1.5 Documentação Controlada
- 2.1.6 Comprometimento Formal da Gestão de Topo
- 2.1.7 Definição da Política da Qualidade
- 2.1.8 Definição de Objectivos da Qualidade Mensuráveis
- 2.1.9 Planeamento das Actividades
- 2.1.10 Integridade do SGQ face a alterações
- 2.1.11 Integração de Requisitos de Clientes e Parceiros
- 2.1.12 Definição de Responsabilidades e Autoridades
- 2.1.13 Existência de Organograma e Descrições de Funções
- 2.1.14 Comunicação Interna e Externa
- 2.1.15 Revisão do SGQ
- 2.1.16 Competências Necessárias para o Pessoal
- 2.1.17 Formação e Avaliação da sua Eficácia

ANEXO 5

REQUISITOS DO SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Cruzamento Questões 2.1 vs 1.4

Divisão em dois grupos:

Concorda fortemente com Norma: inquiridos que deram avaliações 8,9 ou 10 na questão 1.4

Concorda medianamente com Norma: inquiridos que deram avaliações 5,6 ou 7 na questão 1.4

Diferença entre o grupo que concorda fortemente e o grupo de concorda medianamente

Cruzamento Questão 2.1 vs 1.4 (Adopção de uma Norma que Integre os Requisitos de um SGQ)

	1.4_2			
Dados	Concorda medianamente	Concorda fortemente	Total Geral	Diferença
2.1.1	7.2	9.0	8.6	1.8
2.1.2	6.8	8.8	8.3	2.0
2.1.3	8.5	9.2	9.0	0.7
2.1.4	8.6	9.4	9.2	0.8
2.1.5	8.7	9.4	9.2	0.8
2.1.6	8.8	9.8	9.5	0.9
2.1.7	8.6	9.5	9.3	0.9
2.1.8	8.6	9.4	9.2	0.8
2.1.9	8.7	9.4	9.2	0.7
2.1.10	8.6	9.6	9.3	1.0
2.1.11	7.9	8.9	8.6	1.0
2.1.12	8.8	9.6	9.4	0.9
2.1.13	8.6	9.4	9.2	0.8
2.1.14	8.4	9.3	9.1	1.0
2.1.15	7.8	9.2	8.8	1.5
2.1.16	7.8	9.3	8.8	1.5
2.1.17	8.3	9.3	9.0	1.0

ANEXO 6

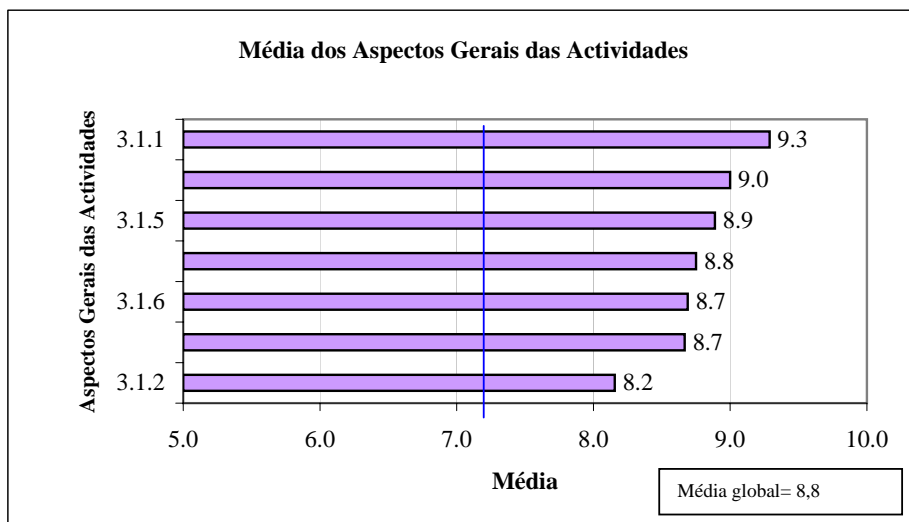
REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Questão 3.1 do questionário

3.1 Aspectos Gerais

Caso	(Tudo)
------	--------

Dados	Total
3.1.2	8.2
3.1.3	8.7
3.1.6	8.7
3.1.4	8.8
3.1.5	8.9
3.1.7	9.0
3.1.1	9.3



- 3.1.1 Estabelecer Requisitos Legislativos e Regulamentares Aplicáveis
- 3.1.2 Planear desde a Fase mais Precoce da Investigação
- 3.1.3 Considerar as Especificidades de cada Tipo de Medicamento
- 3.1.4 Estabelecer Requisitos Associados à Gestão de Risco
- 3.1.5 Articular entre as Várias Fases do Ciclo do Medicamento
- Consistentes de 3.1.6 Forma a Permitir uma Melhor Utilização dos Recursos
- 3.1.7 Conceber e Implementar um Sistema de Arquivo da Documentação

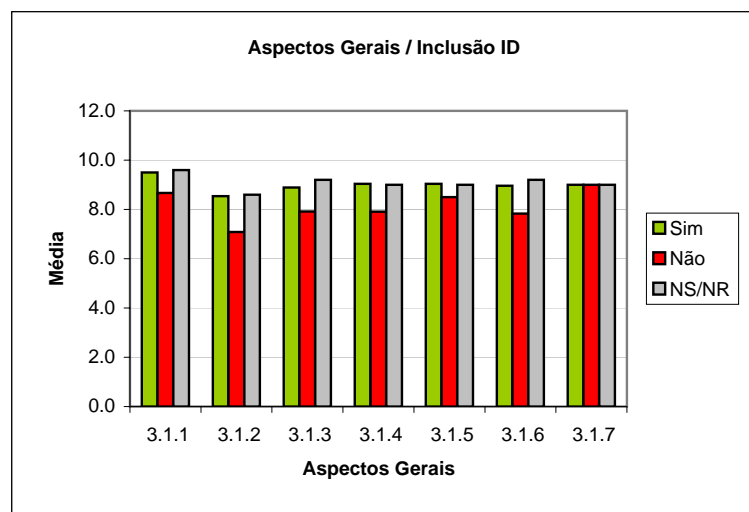
ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cruzamento da questão 3.1 com questão 1.3.1 (Investigação e desenvolvimento)

Caso (Itens múltiplos)

	1.3.1			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
3.1.1	9.5	8.7	9.6	9.3
3.1.2	8.5	7.1	8.6	8.2
3.1.3	8.9	7.9	9.2	8.7
3.1.4	9.0	7.9	9.0	8.8
3.1.5	9.0	8.5	9.0	8.9
3.1.6	9.0	7.8	9.2	8.7
3.1.7	9.0	9.0	9.0	9.0



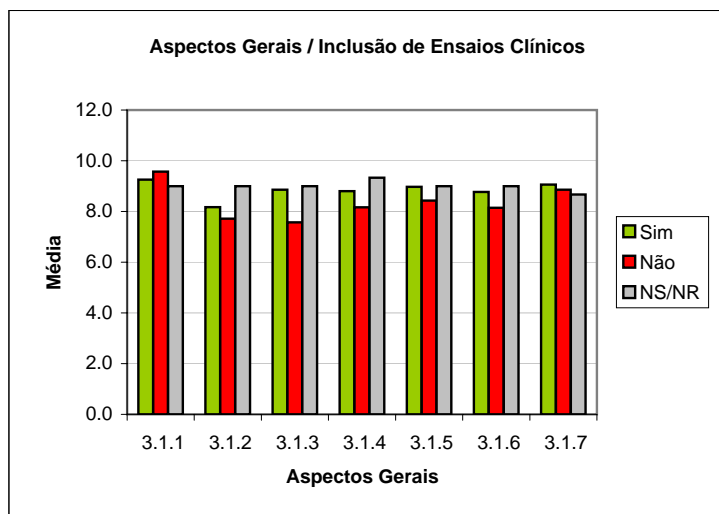
Cruzamento da questão 3.1 com questão 1.3.2 (ensaios clínicos)

Caso (Itens múltiplos)

	1.3.2			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
3.1.1	9.3	9.6	9.0	9.3
3.1.2	8.2	7.7	9.0	8.2
3.1.3	8.9	7.6	9.0	8.7
3.1.4	8.8	8.2	9.3	8.8
3.1.5	9.0	8.4	9.0	8.9
3.1.6	8.8	8.1	9.0	8.7
3.1.7	9.1	8.9	8.7	9.0

ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

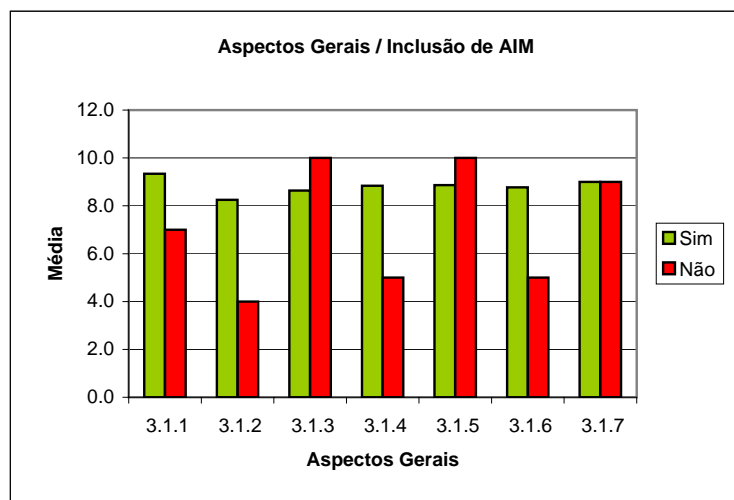


Cruzamento da questão 3.1 com questão 1.3.3 (Autorização de Introdução no Mercado)

Caso (Itens múltiplos)

	1.3.3		
Dados	Sim	Não	Total Geral
3.1.1	9.3	7.0	9.3
3.1.2	8.3	4.0	8.2
3.1.3	8.6	10.0	8.7
3.1.4	8.8	5.0	8.8
3.1.5	8.9	10.0	8.9
3.1.6	8.8	5.0	8.7
3.1.7	9.0	9.0	9.0

Cautela: o "Não" corresponde a apenas uma resposta



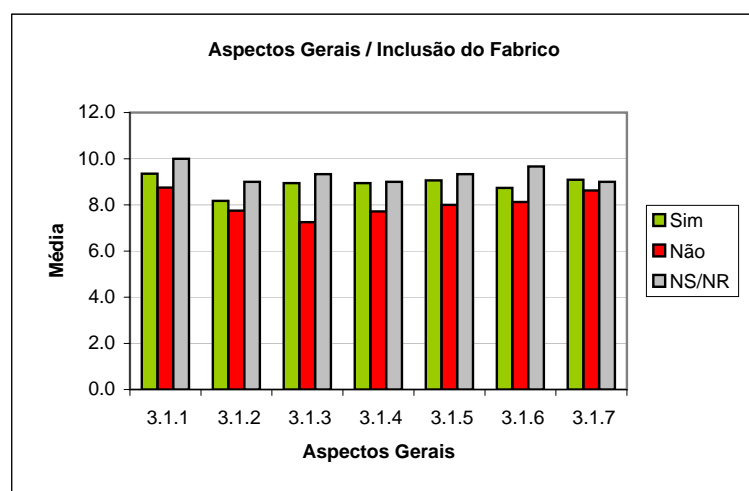
ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cruzamento da questão 3.1 com questão 1.3.4 (Fabrico)

Caso (Itens múltiplos)

	1.3.4			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
3.1.1	9.4	8.8	10.0	9.3
3.1.2	8.2	7.8	9.0	8.2
3.1.3	8.9	7.3	9.3	8.7
3.1.4	8.9	7.7	9.0	8.8
3.1.5	9.1	8.0	9.3	8.9
3.1.6	8.7	8.1	9.7	8.7
3.1.7	9.1	8.6	9.0	9.0



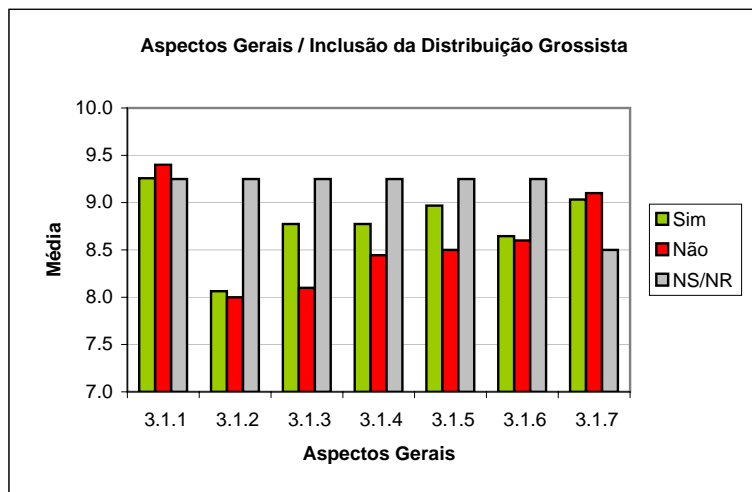
Cruzamento da questão 3.1 com questão 1.3.5 (Distribuição Grossista)

Caso (Itens múltiplos)

	1.3.5			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
3.1.1	9.3	9.4	9.3	9.3
3.1.2	8.1	8.0	9.3	8.2
3.1.3	8.8	8.1	9.3	8.7
3.1.4	8.8	8.4	9.3	8.8
3.1.5	9.0	8.5	9.3	8.9
3.1.6	8.6	8.6	9.3	8.7
3.1.7	9.0	9.1	8.5	9.0

ANEXO 6

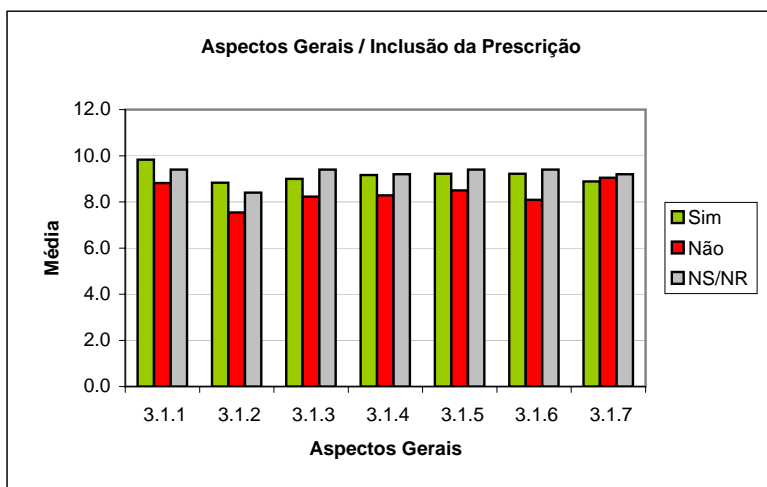
REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO



Cruzamento da questão 3.1 com questão 1.3.6 (Prescrição e distribuição de Medicamentos)

Caso (Itens múltiplos)

	1.3.6			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
3.1.1	9.8	8.8	9.4	9.3
3.1.2	8.8	7.5	8.4	8.2
3.1.3	9.0	8.2	9.4	8.7
3.1.4	9.2	8.3	9.2	8.8
3.1.5	9.2	8.5	9.4	8.9
3.1.6	9.2	8.1	9.4	8.7
3.1.7	8.9	9.0	9.2	9.0



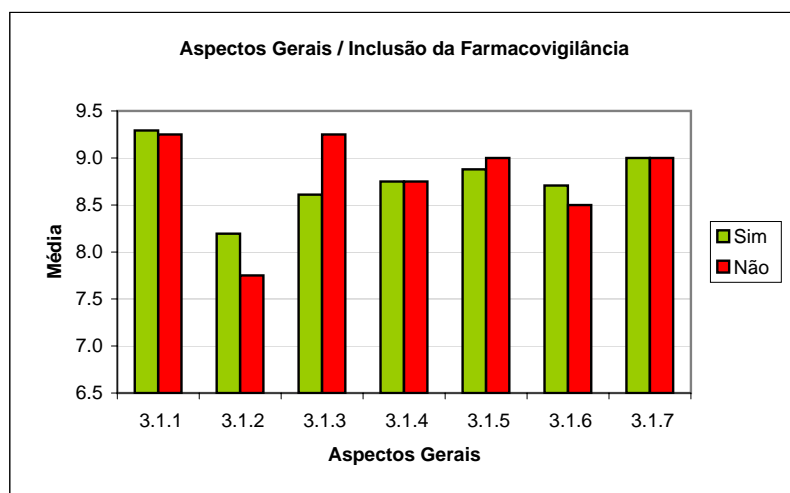
ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cruzamento da questão 3.1 com questão 1.3.7 (Farmacovigilância)

Caso (Itens múltiplos)

	1.3.7		
Dados	Sim	Não	Total Geral
3.1.1	9.3	9.3	9.3
3.1.2	8.2	7.8	8.2
3.1.3	8.6	9.3	8.7
3.1.4	8.8	8.8	8.8
3.1.5	8.9	9.0	8.9
3.1.6	8.7	8.5	8.7
3.1.7	9.0	9.0	9.0



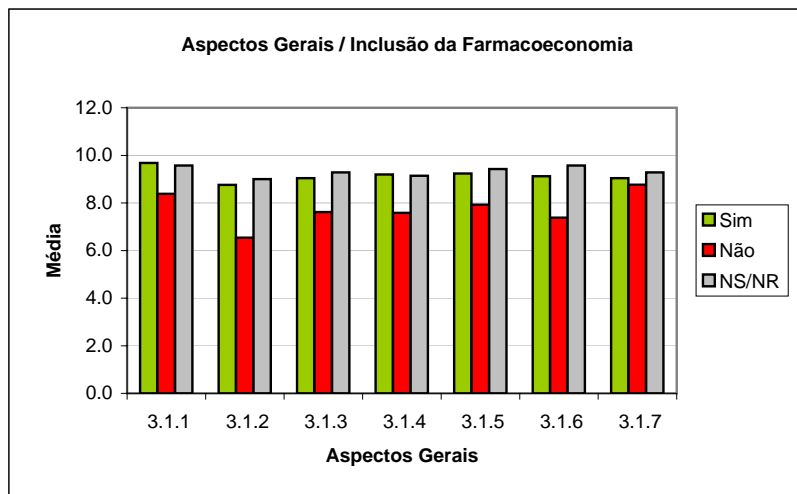
Cruzamento da questão 3.1 com questão 1.3.8 (Farmacoeconomia)

Caso (Itens múltiplos)

	1.3.8			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
3.1.1	9.7	8.4	9.6	9.3
3.1.2	8.8	6.5	9.0	8.2
3.1.3	9.0	7.6	9.3	8.7
3.1.4	9.2	7.6	9.1	8.8
3.1.5	9.2	7.9	9.4	8.9
3.1.6	9.1	7.4	9.6	8.7
3.1.7	9.0	8.8	9.3	9.0

ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

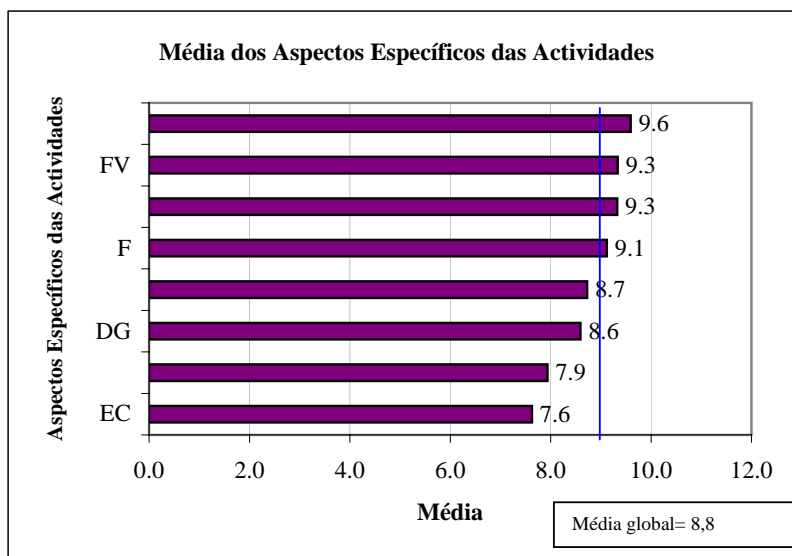


Questão 3.2 do questionário

3.2 Aspectos Específicos

Caso	(Tudo)
------	--------

Dados	Total
EC	7.6
ID	7.9
DG	8.6
FE	8.7
F	9.1
PDM	9.3
FV	9.3
AIM	9.6



Q3.2 (subgrupos)

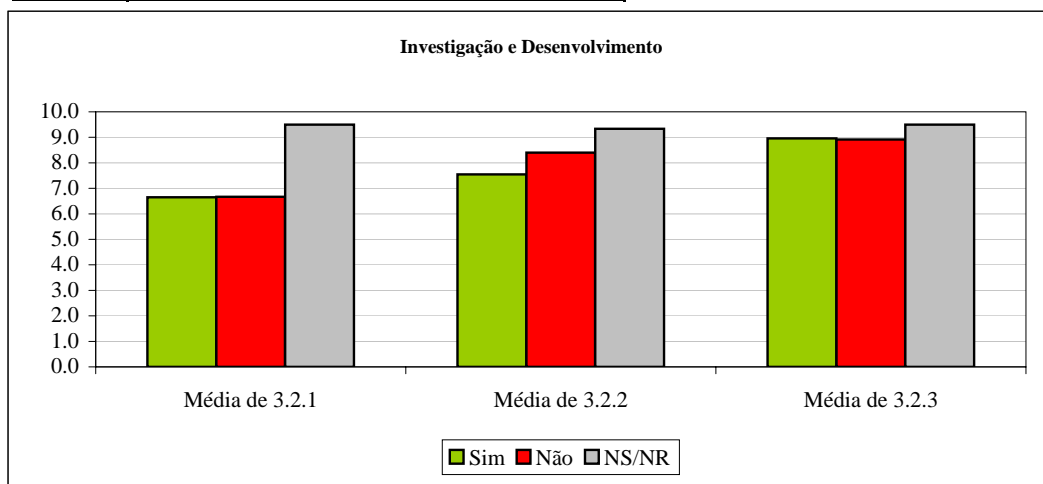
ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cruzamento de Questão 3.2 (subgrupo Investigação e Desenvolvimento) com 1.3.1 (Investigação e Desenvolvimento)

Caso	(Tudo)
------	--------

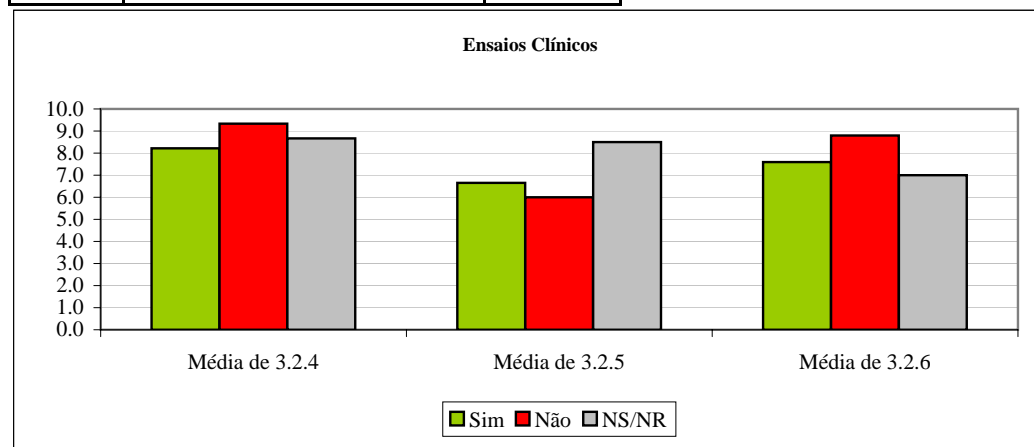
	1.3.1			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Média de 3	6.7	6.7	9.5	6.8
Média de 3	7.6	8.4	9.3	8.0
Média de 3	9.0	8.9	9.5	9.0



cruzamento de Questão 3.2 (subgrupo Ensaios clínicos) com 1.3.2 (Ensaios Clínicos)

Caso	(Itens múltiplos)
1.3.3	(Tudo)
1.3.7	(Tudo)

	1.3.2			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Média de 3	8.2	9.3	8.7	8.4
Média de 3	6.7	6.0	8.5	6.8
Média de 3	7.6	8.8	7.0	7.7



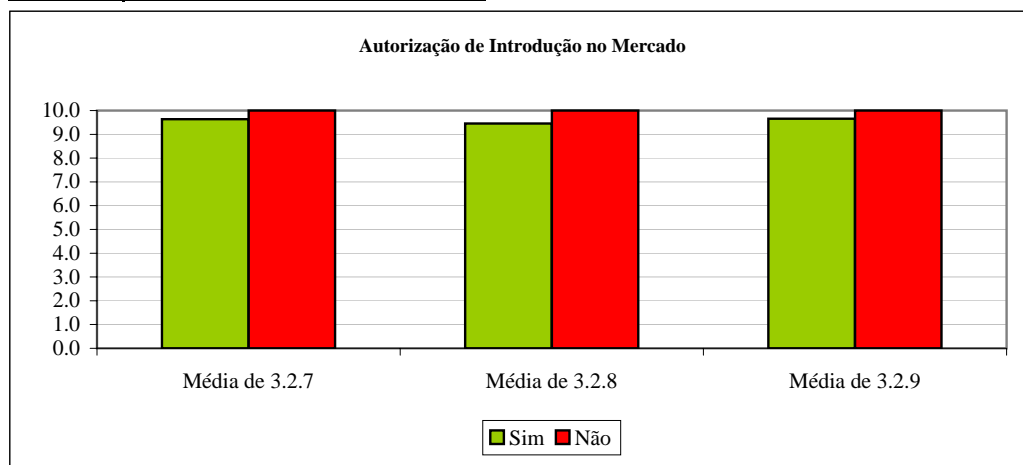
ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

cruzamento de Questão 3.2 (subgrupo Autorização de Introdução no mercado) com 1.3.3 (Autorização de Introdução)

Caso	(Itens múltiplos)
1.3.7	(Tudo)

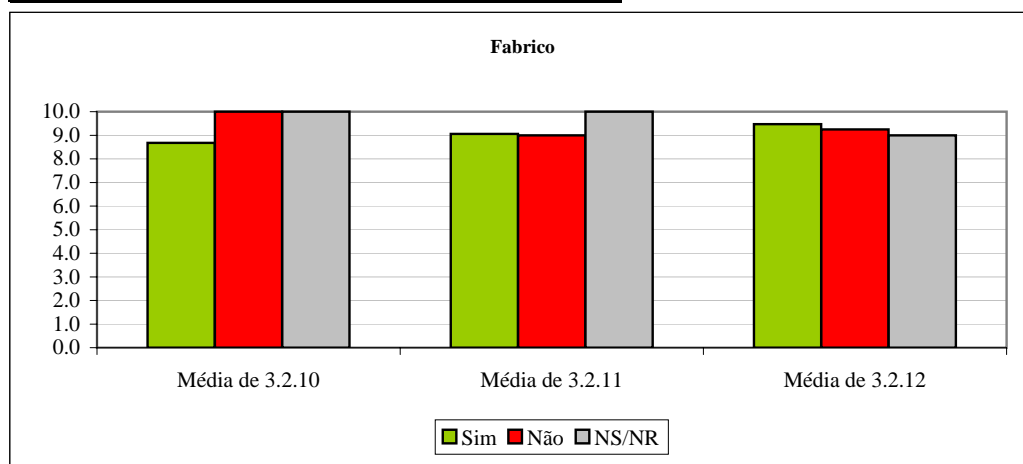
	1.3.3		
Dados	Sim	Não	Total Geral
Média de 3	9.6	10.0	9.6
Média de 3	9.5	10.0	9.5
Média de 3	9.7	10.0	9.7



Cruzamento de Questão 3.2 (subgrupo Fabrico) com 1.3.4 (Fabrico)

Caso	(Tudo)
------	--------

	1.3.4			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Média de 3	8.7	10.0	10.0	8.9
Média de 3	9.1	9.0	10.0	9.1
Média de 3	9.5	9.3	9.0	9.4



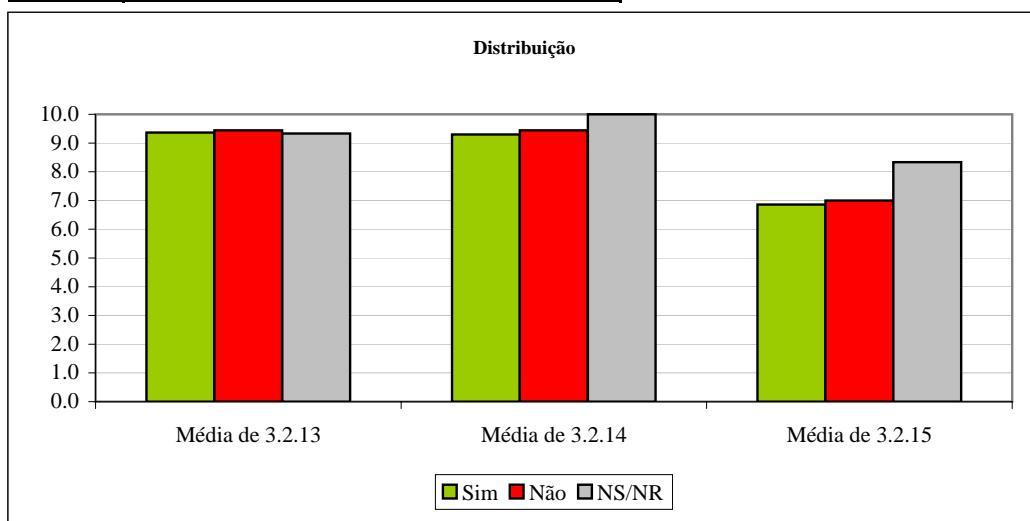
ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cruzamento de Questão 3.2 (subgrupo Distribuição Grossista) com 1.3.5 (Distribuição Grossista)

Caso	(Tudo)
------	--------

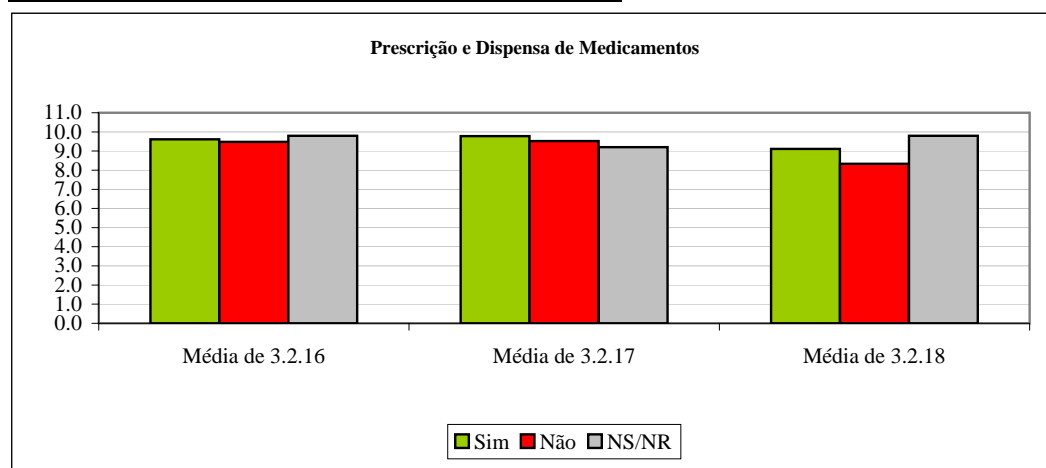
	1.3.5			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Média de 3	9.4	9.4	9.3	9.4
Média de 3	9.3	9.4	10.0	9.4
Média de 3	6.9	7.0	8.3	7.0



Cruzamento de Questão 3.2 (subgrupo Prescrição e Dispensa) com 1.3.6 (Prescrição e Dispensa)

Caso	(Tudo)
------	--------

	1.3.6			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Média de 3	9.6	9.5	9.8	9.6
Média de 3	9.8	9.5	9.2	9.6
Média de 3	9.1	8.3	9.8	8.8



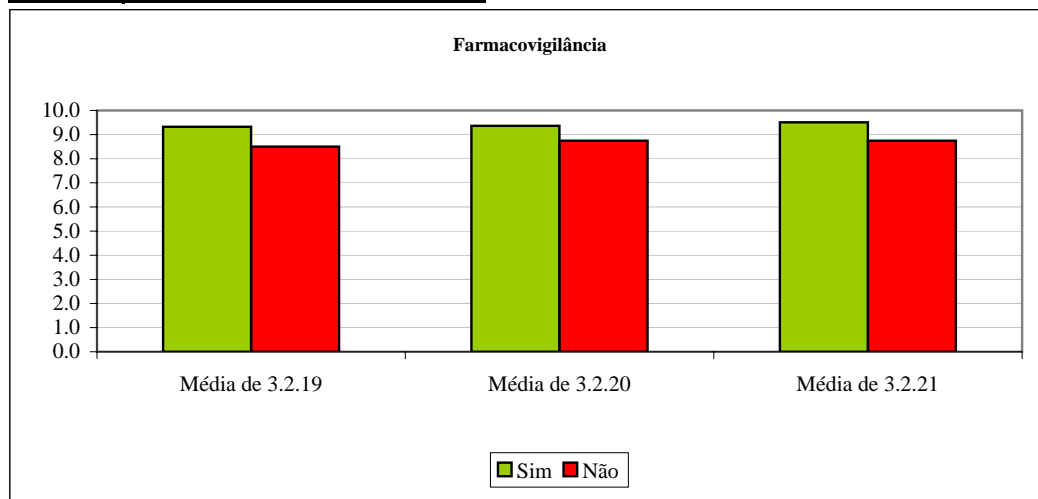
ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cruzamento de Questão 3.2 (subgrupo Farmacovigilância) com 1.3.7 (Farmacovigilância)

Caso (Itens múltiplos)

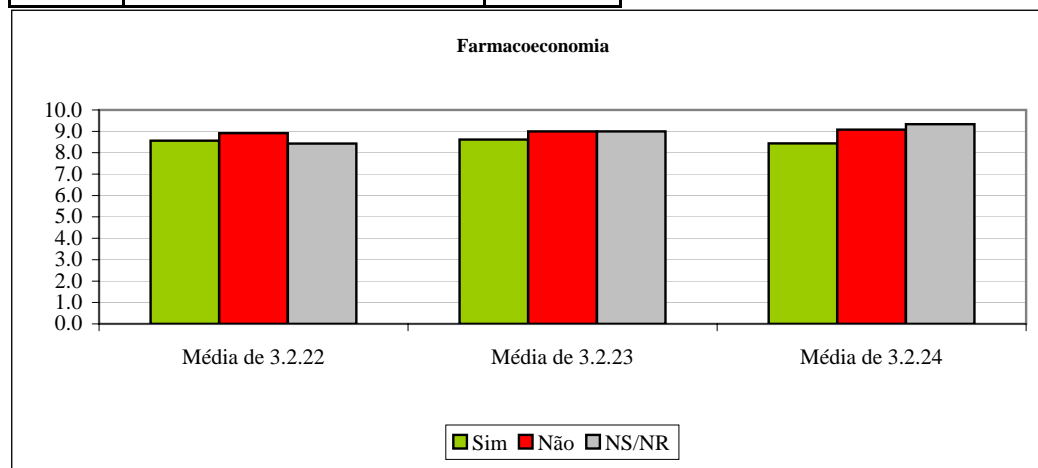
	1.3.7		
Dados	Sim	Não	Total Geral
Média de 3	9.3	8.5	9.3
Média de 3	9.4	8.8	9.3
Média de 3	9.5	8.8	9.4



Cruzamento de Questão 3.2 (subgrupo Farmacoeconomia) com 1.3.8 (Farmacoeconomia)

Caso (Tudo)

	1.3.8			
Dados	Sim	Não	NS/NR	Total Geral
Média de 3	8.6	8.9	8.4	8.6
Média de 3	8.6	9.0	9.0	8.8
Média de 3	8.4	9.1	9.3	8.8



ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

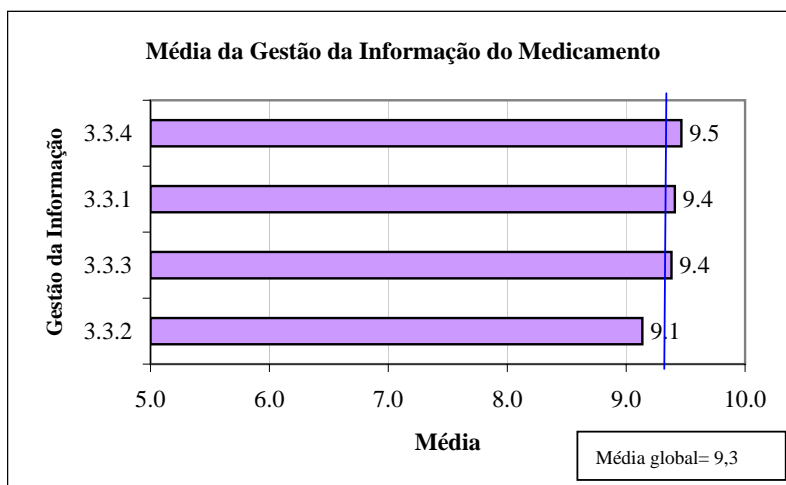
Questão 3.3 do questionário

3.3 Gestão da informação

Caso	(Tudo)
------	--------

Dados	Total
3.3.2	9.1
3.3.3	9.4
3.3.1	9.4
3.3.4	9.5

média glob 9.3



Q3.3

- 3.3.1 Transparência na Disponibilização da Informação
- 3.3.2 Implementar Sistemas de Gestão de Informação Robustos
- 3.3.3 Canal de Comunicação Aberto entre as Empresas e as Autoridades
- 3.3.4 Assegurar a Confidencialidade da Informação

Cruzamento de Questão 3.2 (Gestão da Informação do medicamento) com 1.3.1

Caso	(Tudo)			
	1.3.1			
Dados	1	2 NS/NR	Total Geral	
3.3.1	9.4	9.5	9.6	9.4
3.3.2	9.1	9.4	9.0	9.1
3.3.3	9.4	9.5	9.0	9.4
3.3.4	9.5	9.3	9.6	9.5

Cruzamento de Questão 3.2 (Gestão da Informação do medicamento) com 1.3.2

Caso	(Tudo)			
	1.3.2			
Dados	1	2 NS/NR		Total Geral
3.3.1	9.4	9.6	9.7	9.4
3.3.2	9.1	9.3	9.0	9.1
3.3.3	9.4	9.1	9.7	9.4
3.3.4	9.5	9.1	9.7	9.5

ANEXO 6

REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cruzamento de Questão 3.2 (Gestão da Informação do medicamento) com 1.3.3

Caso	(Tudo)
	1.3.3
Dados	1 Total Geral
3.3.1	9.4 9.4
3.3.2	9.1 9.1
3.3.3	9.4 9.4
3.3.4	9.5 9.5

Cruzamento de Questão 3.2 (Gestão da Informação do medicamento) com 1.3.4

Caso	(Tudo)
	1.3.4
Dados	1 2 NS/NR Total Geral
3.3.1	9.5 8.9 10.0 9.4
3.3.2	9.2 8.6 10.0 9.1
3.3.3	9.6 8.4 9.3 9.4
3.3.4	9.6 8.8 10.0 9.5

Cruzamento de Questão 3.2 (Gestão da Informação do medicamento) com 1.3.5

Caso	(Tudo)
	1.3.5
Dados	1 2 NS/NR Total Geral
3.3.1	9.4 9.2 9.8 9.4
3.3.2	9.1 9.1 9.3 9.1
3.3.3	9.5 8.9 9.8 9.4
3.3.4	9.6 9.0 9.8 9.5

Cruzamento de Questão 3.2 (Gestão da Informação do medicamento) com 1.3.6

Caso	(Tudo)
	1.3.6
Dados	1 2 NS/NR Total Geral
3.3.1	9.8 9.0 9.6 9.4
3.3.2	9.4 8.9 9.2 9.1
3.3.3	9.5 9.2 9.6 9.4
3.3.4	9.8 9.1 9.6 9.5

ANEXO 6

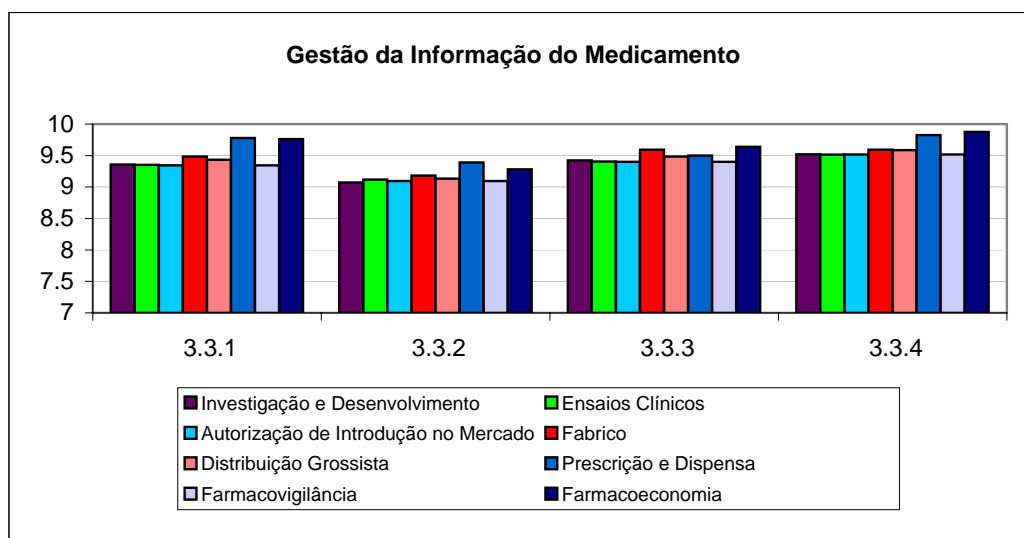
REQUISITOS DAS ACTIVIDADES DE AVALIAÇÃO E REGULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cruzamento de Questão 3.2 (Gestão da Informação do medicamento) com 1.3.7

Caso	(Tudo)		
	1.3.7		
Dados	1	2	Total Geral
3.3.1	9.4	9.8	9.4
3.3.2	9.1	9.8	9.1
3.3.3	9.3	9.8	9.4
3.3.4	9.4	9.8	9.5

Cruzamento de Questão 3.2 (Gestão da Informação do medicamento) com 1.3.8

Caso	(Tudo)			
	1.3.8			
Dados	1	2 NS/NR	Total Geral	
3.3.1	9.8	8.5	9.7	9.4
3.3.2	9.3	8.5	9.7	9.1
3.3.3	9.6	8.7	9.4	9.4
3.3.4	9.9	8.5	9.7	9.5



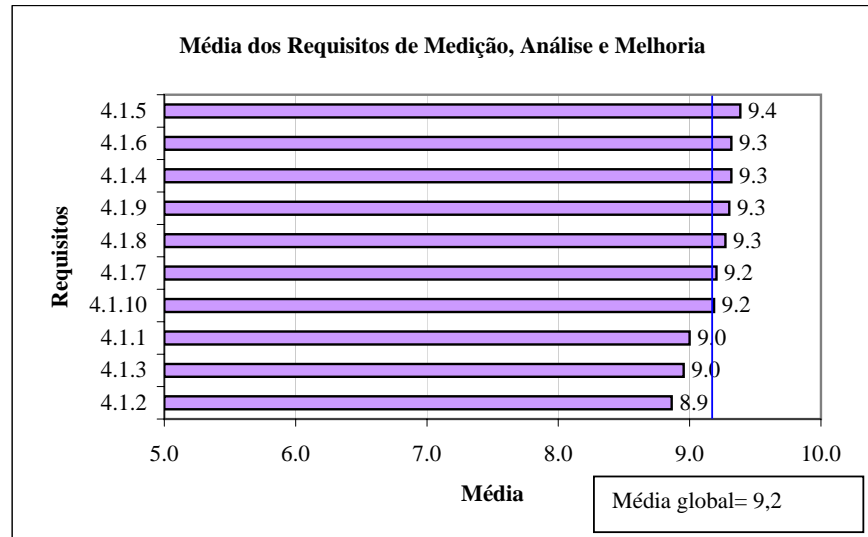
ANEXO 7

MEDIÇÃO, ANÁLISE E MELHORIA

Questão 4.1 do questionário

Caso	(Tudo)
------	--------

Dados	Total
4.1.2	8.9
4.1.3	9.0
4.1.1	9.0
4.1.10	9.2
4.1.7	9.2
4.1.8	9.3
4.1.9	9.3
4.1.4	9.3
4.1.6	9.3
4.1.5	9.4



Q4.1

- 4.1.1 Determinação de Indicadores para os Processos
- 4.1.2 Monitorizar a Satisfação dos Clientes e Parceiros
- 4.1.3 Realizar Auditorias Internas para Avaliar o SGQ
- 4.1.4 Registrar e Tratar as Não-Conformidades
- 4.1.5 Empreender Acções Correctivas e Preventivas
- 4.1.6 Efectuar uma Análise e Redução dos Riscos Identificados
- 4.1.7 Monitorizar o Nível de Conformidade Regulamentar
- 4.1.8 Assegurar a Conformidade do SGQ
- 4.1.9 Avaliar a Eficácia e Eficiência do SGQ
- 4.1.10 A Melhoria Contínua deve ser uma das Saídas da Revisão do SGQ

ANEXO 7

MEDIÇÃO, ANÁLISE E MELHORIA

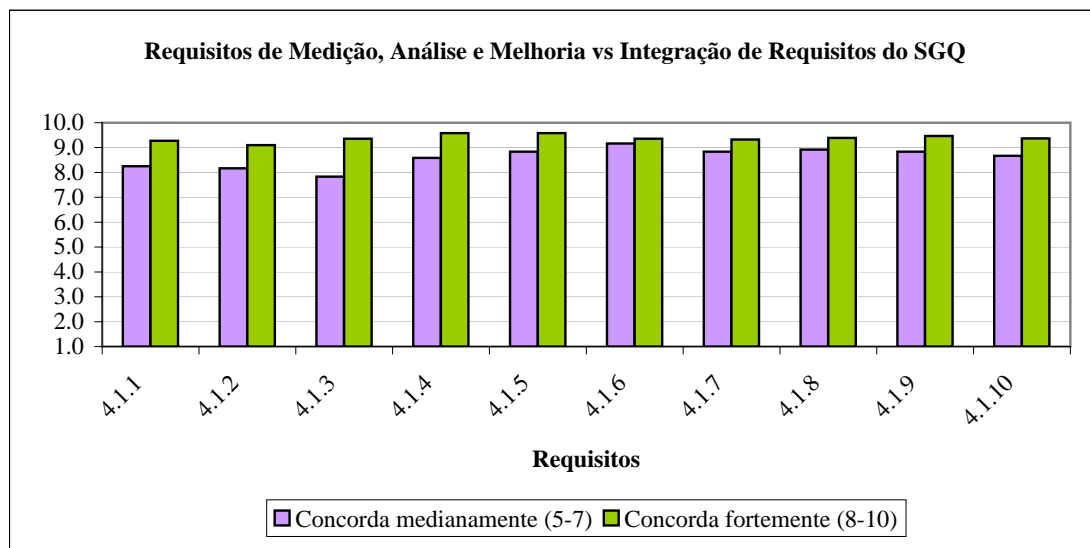
Cruzamento Questões 4.1 vs 1.4

Concorda medianamente com Norma: inquiridos que deram avaliações 5,6 ou 7 na questão 1.4

Concorda fortemente com Norma: inquiridos que deram avaliações 8,9 ou 10 na questão 1.4

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

	1.4_2		
Dados	Concorda medianamente (5-7)	Concorda fortemente (8-10)	Total Geral
4.1.1	8.3	9.3	9.0
4.1.2	8.2	9.1	8.8
4.1.3	7.8	9.4	8.9
4.1.4	8.6	9.6	9.3
4.1.5	8.8	9.6	9.4
4.1.6	9.2	9.4	9.3
4.1.7	8.8	9.3	9.2
4.1.8	8.9	9.4	9.3
4.1.9	8.8	9.5	9.3
4.1.10	8.7	9.4	9.2



ANEXO 7

MEDIÇÃO, ANÁLISE E MELHORIA

Cruzamento de questão 4.1 com questão 1.3. (fazer por actividade)

Caso	(Itens múltiplos)
------	-------------------

	1.3.2			
Dados	1	2 NS/NR	Total Geral	
4.1.1	9.0	9.0	9.3	9.0
4.1.2	8.9	9.1	8.3	8.9
4.1.3	8.9	9.1	8.7	9.0
4.1.4	9.3	9.7	9.0	9.3
4.1.5	9.4	9.7	9.0	9.4
4.1.6	9.4	9.3	9.0	9.3
4.1.7	9.2	9.3	9.3	9.2
4.1.8	9.3	9.3	9.0	9.3
4.1.9	9.3	9.6	9.0	9.3
4.1.10	9.2	9.0	9.0	9.2

ANEXO 8

Quest.	Média	Erro-padrão	Mediana	Moda	Desvio-padrão	Variância da amostra	Curtose	Assimetria	Intervalo	Mínimo	Máximo	Contagem	3º Quartil	1º Quartil	Nível de confiança (95,0%)
1.1	7.8	0.3	8	10	2.17	4.73	0.147	-1.014	7	3	10	45	10	7	0.7
1.2	6.8	0.3	7	8	2.10	4.42	-0.551	-0.368	8	2	10	45	8	5	0.6
1.3.1	1.3	0.1	1	1	0.46	0.22	-1.242	0.907	1	1	2	40	2	1	0.1
1.3.2	1.2	0.1	1	1	0.38	0.14	1.514	1.856	1	1	2	42	1	1	0.1
1.3.3	1.0	0.0	1	1	0.15	0.02	45.000	6.708	1	1	2	45	1	1	0.0
1.3.4	1.2	0.1	1	1	0.40	0.16	0.706	1.635	1	1	2	42	1	1	0.1
1.3.5	1.2	0.1	1	1	0.43	0.19	-0.493	1.238	1	1	2	41	1	1	0.1
1.3.6	1.6	0.1	2	2	0.50	0.25	-2.062	-0.209	1	1	2	40	2	1	0.2
1.3.7	1.1	0.0	1	1	0.29	0.08	7.260	2.990	1	1	2	45	1	1	0.1
1.3.8	1.3	0.1	1	1	0.48	0.23	-1.607	0.693	1	1	2	38	2	1	0.2
1.4	8.0	0.3	8	8	1.84	3.37	3.396	-1.358	9	1	10	44	9	7	0.6
2.1.1	8.6	0.3	9	10	1.70	2.90	4.456	-1.799	8	2	10	41	10	8	0.5
2.1.2	8.3	0.3	9	10	1.66	2.76	-0.343	-0.699	6	4	10	36	9	7	0.6
2.1.3	9.0	0.2	10	10	1.20	1.45	-0.776	-0.724	4	6	10	43	10	8	0.4
2.1.4	9.2	0.2	10	10	1.11	1.24	3.204	-1.595	5	5	10	44	10	8	0.3
2.1.5	9.2	0.2	10	10	1.14	1.30	1.381	-1.462	4	6	10	44	10	9	0.3
2.1.6	9.5	0.1	10	10	0.88	0.78	1.645	-1.669	3	7	10	43	10	9	0.3
2.1.7	9.3	0.1	10	10	0.96	0.93	2.171	-1.492	4	6	10	43	10	9	0.3
2.1.8	9.2	0.2	10	10	1.10	1.20	0.494	-1.183	4	6	10	43	10	9	0.3
2.1.9	9.2	0.2	10	10	1.21	1.45	0.761	-1.366	4	6	10	44	10	9	0.4
2.1.10	9.3	0.1	10	10	0.93	0.87	0.540	-1.232	3	7	10	44	10	9	0.3
2.1.11	8.7	0.2	9	10	1.49	2.23	0.183	-1.026	5	5	10	43	10	8	0.5
2.1.12	9.4	0.1	10	10	0.95	0.90	2.420	-1.614	4	6	10	44	10	9	0.3
2.1.13	9.2	0.2	10	10	1.21	1.46	0.756	-1.362	4	6	10	43	10	9	0.4
2.1.14	9.1	0.2	10	10	1.19	1.42	0.401	-1.161	4	6	10	43	10	8	0.4
2.1.15	8.8	0.2	9.5	10	1.60	2.56	4.339	-1.911	7	3	10	44	10	8	0.5
2.1.16	8.9	0.2	9	10	1.37	1.88	2.280	-1.358	6	4	10	43	10	8	0.4
2.1.17	9.1	0.2	10	10	1.32	1.73	1.490	-1.447	5	5	10	43	10	8	0.4

ANEXO 8

Quest.	Média	Erro-padrão	Mediana	Moda	Desvio-padrão	Variância da amostra	Curtose	Assimetria	Intervalo	Mínimo	Máximo	Contagem	3º Quartil	1º Quartil	Nível de confiança (95,0%)
3.1.1	9.3	0.2	10	10	1.25	1.57	2.868	-1.881	5	5	10	45	10	9	0.4
3.1.2	8.2	0.3	8	10	1.83	3.36	1.752	-1.189	8	2	10	45	10	7	0.6
3.1.3	8.7	0.3	9	10	1.85	3.41	6.307	-2.227	9	1	10	45	10	8	0.6
3.1.4	8.8	0.2	9	10	1.54	2.38	0.500	-1.193	5	5	10	44	10	8	0.5
3.1.5	8.9	0.2	9	10	1.42	2.01	1.968	-1.548	5	5	10	45	10	8	0.4
3.1.6	8.7	0.3	9	10	1.72	2.95	1.241	-1.409	6	4	10	45	10	8	0.5
3.1.7	9.0	0.2	9	10	1.31	1.73	3.629	-1.697	6	4	10	45	10	8	0.4
3.2.1	6.8	0.5	8	8	2.73	7.47	-0.862	-0.594	9	1	10	31	8	6	1.0
3.2.2	8.0	0.4	8	10	2.05	4.22	0.629	-0.971	8	2	10	33	9	7	0.7
3.2.3	9.0	0.2	10	10	1.50	2.25	6.022	-2.196	7	3	10	41	10	8	0.5
3.2.4	8.4	0.3	9	10	2.19	4.80	3.319	-1.777	9	1	10	41	10	8	0.7
3.2.5	6.8	0.4	7	8	1.97	3.86	-0.932	-0.541	6	3	9	26	8	7	0.8
3.2.6	7.7	0.4	8.5	10	2.53	6.42	0.579	-1.088	9	1	10	40	10	6	0.8
3.2.7	9.6	0.1	10	10	0.91	0.83	15.476	-3.593	5	5	10	45	10	10	0.3
3.2.8	9.5	0.2	10	10	1.12	1.25	12.533	-3.163	6	4	10	45	10	9	0.3
3.2.9	9.7	0.1	10	10	0.77	0.59	11.556	-3.107	4	6	10	45	10	10	0.2
3.2.10	8.9	0.3	10	10	1.60	2.55	-0.115	-1.115	5	5	10	33	10	8	0.6
3.2.11	9.1	0.2	10	10	1.26	1.59	2.160	-1.556	5	5	10	43	10	9	0.4
3.2.12	9.4	0.2	10	10	1.06	1.13	5.956	-2.242	5	5	10	44	10	9	0.3
3.2.13	9.4	0.2	10	10	1.06	1.12	6.291	-2.265	5	5	10	42	10	9	0.3
3.2.14	9.4	0.2	10	10	1.20	1.44	10.102	-2.921	6	4	10	43	10	9	0.4
3.2.15	7.0	0.5	8	10	2.86	8.16	-0.730	-0.700	9	1	10	39	9	5	0.9
3.2.16	9.6	0.1	10	10	0.82	0.67	7.647	-2.497	4	6	10	44	10	9	0.2
3.2.17	9.6	0.1	10	10	0.73	0.53	3.171	-1.863	3	7	10	44	10	9	0.2
3.2.18	8.8	0.3	10	10	1.76	3.08	4.334	-1.951	8	2	10	44	10	8	0.5
3.2.19	9.3	0.2	10	10	1.10	1.22	0.982	-1.398	4	6	10	44	10	9	0.3
3.2.20	9.3	0.2	10	10	1.02	1.04	0.130	-1.215	3	7	10	45	10	9	0.3
3.2.21	9.4	0.1	10	10	0.92	0.84	1.460	-1.579	3	7	10	45	10	9	0.3
3.2.22	8.6	0.2	9	10	1.34	1.80	0.213	-0.896	5	5	10	42	10	8	0.4
3.2.23	8.8	0.2	9	10	1.20	1.45	0.197	-0.868	4	6	10	37	10	8	0.4
3.2.24	8.8	0.2	9	10	1.55	2.39	3.561	-1.662	7	3	10	41	10	8	0.5

ANEXO 8

Quest.	Média	Erro-padrão	Mediana	Moda	Desvio-padrão	Variância da amostra	Curtose	Assimetria	Intervalo	Mínimo	Máximo	Contagem	3º Quartil	1º Quartil	Nível de confiança (95,0%)
3.3.1	9.4	0.1	10	10	0.95	0.90	3.142	-1.786	4	6	10	44	10	9	0.3
3.3.2	9.1	0.2	9.5	10	1.07	1.14	1.326	-1.239	4	6	10	44	10	8	0.3
3.3.3	9.4	0.2	10	10	1.10	1.22	4.456	-2.200	4	6	10	42	10	9	0.3
3.3.4	9.5	0.2	10	10	1.22	1.49	10.150	-3.037	6	4	10	43	10	10	0.4
4.1.1	9.0	0.2	9.5	10	1.19	1.41	-0.044	-0.913	4	6	10	42	10	8	0.4
4.1.2	8.9	0.2	9	10	1.36	1.84	0.035	-0.970	5	5	10	44	10	8	0.4
4.1.3	9.0	0.2	10	10	1.52	2.32	4.163	-1.819	7	3	10	44	10	8	0.5
4.1.4	9.3	0.2	10	10	1.22	1.48	7.820	-2.523	6	4	10	44	10	9	0.4
4.1.5	9.4	0.2	10	10	1.04	1.08	2.378	-1.766	4	6	10	44	10	9	0.3
4.1.6	9.3	0.1	10	10	0.96	0.92	2.272	-1.524	4	6	10	44	10	9	0.3
4.1.7	9.2	0.2	10	10	1.09	1.19	0.897	-1.329	4	6	10	44	10	9	0.3
4.1.8	9.3	0.1	10	10	0.95	0.90	0.160	-1.100	3	7	10	44	10	9	0.3
4.1.9	9.3	0.1	10	10	0.96	0.93	2.171	-1.492	4	6	10	43	10	9	0.3
4.1.10	9.2	0.2	10	10	1.05	1.11	0.685	-1.162	4	6	10	43	10	9	0.3